

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg Universität Mainz
(Leitung: Prof.Dr.H.P.Wolff)

DER EINFLUSS VON INTRADUODENALEM MAGNESIUMCHLORID AUF DIE
PANKREASENZYMSEKRETION UND DIE GALLENBLASENENTLEERUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

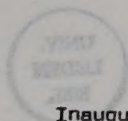
vorgelegt von
Silvia Koniczek
aus Friedelhausen

Mainz 1978

1979

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg Universität Mainz
(Leitung: Prof.Dr.H.P.Wolff)

DER EINFLUSS VON INTRADUODENALEM MAGNESIUMCHLORID AUF DIE
PANKREASENZYMSEKRETION UND DIE GALLENBLASENENTLEERUNG



Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde des Doktors der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Silvia Koniczek
aus Friedelhausen

Mainz 1978



Fachbereichsdekan : Professor Dr. E. Straub
1. Gutachter : Professor Dr. K. H. Holtermüller
2. Gutachter : Professor Dr. K. Ewe

Datum der mündlichen Prüfung : 20. April 1979

1.	Einleitung	1
2.	Angabe der Aufgabenstellung	2
3.	Angabe der Aufgabenstellung	3
4.	Angabe der Aufgabenstellung	4
5.	Angabe der Aufgabenstellung	5
6.	Angabe der Aufgabenstellung	6
7.	Angabe der Aufgabenstellung	7
8.	Angabe der Aufgabenstellung	8
9.	Angabe der Aufgabenstellung	9
10.	Angabe der Aufgabenstellung	10

Meinen Eltern

1.	Einleitung	1
2.	Angabe der Aufgabenstellung	2
3.	Angabe der Aufgabenstellung	3
4.	Angabe der Aufgabenstellung	4
5.	Angabe der Aufgabenstellung	5
6.	Angabe der Aufgabenstellung	6
7.	Angabe der Aufgabenstellung	7
8.	Angabe der Aufgabenstellung	8
9.	Angabe der Aufgabenstellung	9
10.	Angabe der Aufgabenstellung	10
11.	Angabe der Aufgabenstellung	11
12.	Angabe der Aufgabenstellung	12
13.	Angabe der Aufgabenstellung	13
14.	Angabe der Aufgabenstellung	14
15.	Angabe der Aufgabenstellung	15
16.	Angabe der Aufgabenstellung	16
17.	Angabe der Aufgabenstellung	17
18.	Angabe der Aufgabenstellung	18
19.	Angabe der Aufgabenstellung	19
20.	Angabe der Aufgabenstellung	20
21.	Angabe der Aufgabenstellung	21
22.	Angabe der Aufgabenstellung	22
23.	Angabe der Aufgabenstellung	23
24.	Angabe der Aufgabenstellung	24
25.	Angabe der Aufgabenstellung	25
26.	Angabe der Aufgabenstellung	26
27.	Angabe der Aufgabenstellung	27
28.	Angabe der Aufgabenstellung	28
29.	Angabe der Aufgabenstellung	29
30.	Angabe der Aufgabenstellung	30
31.	Angabe der Aufgabenstellung	31
32.	Angabe der Aufgabenstellung	32
33.	Angabe der Aufgabenstellung	33
34.	Angabe der Aufgabenstellung	34
35.	Angabe der Aufgabenstellung	35
36.	Angabe der Aufgabenstellung	36
37.	Angabe der Aufgabenstellung	37
38.	Angabe der Aufgabenstellung	38
39.	Angabe der Aufgabenstellung	39
40.	Angabe der Aufgabenstellung	40
41.	Angabe der Aufgabenstellung	41
42.	Angabe der Aufgabenstellung	42
43.	Angabe der Aufgabenstellung	43
44.	Angabe der Aufgabenstellung	44
45.	Angabe der Aufgabenstellung	45
46.	Angabe der Aufgabenstellung	46
47.	Angabe der Aufgabenstellung	47
48.	Angabe der Aufgabenstellung	48
49.	Angabe der Aufgabenstellung	49
50.	Angabe der Aufgabenstellung	50
51.	Angabe der Aufgabenstellung	51
52.	Angabe der Aufgabenstellung	52
53.	Angabe der Aufgabenstellung	53
54.	Angabe der Aufgabenstellung	54
55.	Angabe der Aufgabenstellung	55
56.	Angabe der Aufgabenstellung	56
57.	Angabe der Aufgabenstellung	57
58.	Angabe der Aufgabenstellung	58
59.	Angabe der Aufgabenstellung	59
60.	Angabe der Aufgabenstellung	60
61.	Angabe der Aufgabenstellung	61
62.	Angabe der Aufgabenstellung	62
63.	Angabe der Aufgabenstellung	63
64.	Angabe der Aufgabenstellung	64
65.	Angabe der Aufgabenstellung	65
66.	Angabe der Aufgabenstellung	66
67.	Angabe der Aufgabenstellung	67
68.	Angabe der Aufgabenstellung	68
69.	Angabe der Aufgabenstellung	69
70.	Angabe der Aufgabenstellung	70
71.	Angabe der Aufgabenstellung	71
72.	Angabe der Aufgabenstellung	72
73.	Angabe der Aufgabenstellung	73
74.	Angabe der Aufgabenstellung	74
75.	Angabe der Aufgabenstellung	75
76.	Angabe der Aufgabenstellung	76
77.	Angabe der Aufgabenstellung	77
78.	Angabe der Aufgabenstellung	78
79.	Angabe der Aufgabenstellung	79
80.	Angabe der Aufgabenstellung	80
81.	Angabe der Aufgabenstellung	81
82.	Angabe der Aufgabenstellung	82
83.	Angabe der Aufgabenstellung	83
84.	Angabe der Aufgabenstellung	84
85.	Angabe der Aufgabenstellung	85
86.	Angabe der Aufgabenstellung	86
87.	Angabe der Aufgabenstellung	87
88.	Angabe der Aufgabenstellung	88
89.	Angabe der Aufgabenstellung	89
90.	Angabe der Aufgabenstellung	90
91.	Angabe der Aufgabenstellung	91
92.	Angabe der Aufgabenstellung	92
93.	Angabe der Aufgabenstellung	93
94.	Angabe der Aufgabenstellung	94
95.	Angabe der Aufgabenstellung	95
96.	Angabe der Aufgabenstellung	96
97.	Angabe der Aufgabenstellung	97
98.	Angabe der Aufgabenstellung	98
99.	Angabe der Aufgabenstellung	99
100.	Angabe der Aufgabenstellung	100

I N H A L T

	Seite
I. EINLEITUNG	1 - 5
1. Magnesium im menschlichen Organismus	1
2. Calcium- und Magnesiumwechselwirkungen	3
3. Die Stellung des Magnesiums in der Funktion des Verdauungstraktes	3
3.1. Magnesiummangel	3
3.2. Stimulus - Sekretions - Kopplung	3
3.3. Wirkung von Calcium und Magnesium auf die Sekretionsvor- gänge der menschlichen Magen- und Pankreassekretion	4
4. Aufgabenstellung dieser Arbeit	5
II. METHODIK	6 - 33
1. Probandenkollektiv	6
2. Testaufbau	7
3. Vorgenommene Bestimmungen	10
3.1. Duodenalsaft	10
3.2. Magensaft	10
3.3. Venenblut	10
4. Analytische Methoden	10
4.1. Serumgastrin	10
4.2. Magnesium und Calcium in Serum und Duodenalsaft	10
4.3. pH des Magensaftes	11
4.4. ^{14}C PEG - Konzentration in Magen- und Duodenalsaft	11
4.4.1. Löschkorrektur	12
4.5. Bilirubinbestimmung im Duodenalsaft	15
4.5.1. Prinzip	15
4.5.2. Beschreibung	15
4.5.3. Ergebnisse	16
4.5.3.1. Standardkurve	16
4.5.3.2. Einfluß des Bestimmungszeitpunktes auf die Bilirubinkonzentration	18
4.6. Trypsinbestimmung im Duodenalsaft	18
4.6.1. Prinzip	18
4.6.2. Beschreibung	18
4.6.3. Ergebnisse	19
4.6.3.1. Standardkurve	19
4.6.3.2. Reaktionskinetik	19
4.6.3.3. Michaelis-Menten-Konstante	22
4.6.3.4. Einfluß von Duodenalsaftverdünnungen auf die Trypsinbestimmung	26
4.6.3.5. Prüfung des Einflusses von MgCl_2 auf die Trypsinbestimmung	26

	Seite
4.7.	Bestimmung der Lipaseaktivität im Duodenalsaft 27
4.7.1.	Prinzip 27
4.7.2.	Beschreibung 27
4.7.3.	Ergebnisse 29
4.7.3.1.	Einfluß von Duodenalsaftverdünnungen und $MgCl_2$ auf die Lipasebestimmung 29
5.	Erforderliche Umrechnungen 30
5.1.	Volumenberechnung des zurückgewonnenen Duodenalsaftes 30
5.2.	Berechnung des Enzym -, Bilirubin -, und Elektrolyt- ausstosses pro Fraktion 31
5.3.	Berechnung des duodeno - gastrischen Reluxes 31
5.4.	Berechnung der Stundenausstöße von Trypsin, Lipase und Bilirubin 31
6.	Statistik 32
III.	ERGEBNISSE 34 - 47
1.	Beschreibung des Sekretionsverhaltens der Pankreasenzyme und der Gallenblasenentleerung 34
1.1.	Verhalten der Meßgrößen unter der initialen Kochsalz-perfusion 34
1.2.	Verhalten der Meßgrößen unter Magnesiumchloridstimulation 34
1.3.	Verhalten der Meßgrößen unter CCK - PZ - Infusion bei gleichzeitiger intraduodenaler Perfusion mit isotoner Kochsalzlösung 38
2.	Verhalten der Stundenausstöße von Trypsin, Lipase und Bilirubin 38
2.1.	Trypsin 38
2.2.	Lipase 41
2.3.	Bilirubin 43
3.	Korrelation des Trypsin- und Lipaseausstosses 45
4.	Duodeno - gastrischer - Reflux 46
5.	Zurückgewonnenes Duodenalperfusat 46
6.	Verhalten der Serumkonzentrationen von Calcium, Magnesium und Gastrin unter duodenaler Magnesiumchloridperfusion 46
6.1.	Verhalten des Serummagnesiumspiegels 46
6.2.	Verhalten des Serumcalciumspiegels 47
6.3.	Verhalten des Serumgastrinspiegels 47
7.	Verhalten des Magnesiums im Duodenalsaft 47

IV.	DISKUSSION	48 - 51
V.	ZUSAMMENFASSUNG	52
VI.	ANHANG	53 - 68
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	69 - 77
	LEBENS LAUF	

I. EINLEITUNG

1. Magnesium im menschlichen Organismus

Der Mensch nimmt 0,5 - 1 g Magnesium am Tag hauptsächlich mit pflanzlicher Kost zu sich, wovon 30 - 40 % resorbiert werden, der Rest wird mit dem Stuhl ausgeschieden. Das resorbierte Magnesium wird sehr schnell über die Niere und in geringem Maße auch über die Galle eliminiert (10,82). Auf seine Bedeutung im allgemeinen Stoffwechsel deuten schon die hohen intrazellulären Konzentrationen hin. Magnesium aktiviert fast alle Phosphorylierungsprozesse, insbesondere die oxydativen Phosphorylierungen (ATP, UTP, GTP etc.) und damit die Energiebereitstellung für viele Stoffwechselvorgänge. Als Beispiele seien erwähnt die Mitwirkung bei der Proteinsynthese, im Kohlenhydrat - und Fettstoffwechsel, bei der RNA - und DNA - Biosynthese, den Peptidasen und der Harnstoffbildung (10,82).

2. Calcium- und Magnesium-Wechselwirkungen

Sehr häufig werden Wechselwirkungen der Magnesiumionen mit Calciumionen beobachtet, die in ihrer überwiegenden Zahl antagonistischer Natur sind, aber es gibt auch Hinweise für gleichartige Wirkungen. In nachfolgender Tabelle sind Beispiele dieser Wechselwirkungen aufgeführt (Tab. 1). Dabei fällt auf, daß das Verhältnis der beiden Ionen zueinander für deren Wirkung von besonderer Bedeutung zu sein scheint. Nach HUISMANS (45) wirken beide Ionen bei der ACH - Freisetzung der Muskulatur gleichsinnig, wenn sich das Verhältnis von Ca^{2+} zu Mg^{2+} im Bereich von 1 zu 3 bis 1 zu 10 bewegt. Ein relatives Überwiegen eines der beiden außerhalb dieses Bereiches bedingt eine gegensätzliche Wirkung.

Bei der ACH - Freisetzung am spontan aktiven und ruhiggestellten Darm des Meerschweinchens wird der zunächst hemmende Effekt des Magnesiums nach längerer Einwirkzeit in glucosehaltiger Lösung aufgehoben (27,28). Für die hemmende Wirkung der Magnesiumionen muß deren Konzentration oft die der Calciumionen übersteigen, so z. B. bei der Insulinfreisetzung am Rattenpankreas in vitro (6), der Kontraktilität des Trabekelmuskels beim Rattenventrikel (47), sowie der neuromuskulären Erregungsübertragung am Nerv - Lungenpräparat des Frosches (80).

Tabelle 1 : Calcium- und Magnesiumwechselwirkungen

(Zusammenstellung aus der Literatur)

+ = Förderung bzw. Erhöhung, (+) = geringere Förderung
bzw. Erhöhung, - = Hemmung bzw. Verringerung

Mechanismus	Ca ²⁺ Wirkung	Mg ²⁺ Wirkung
Acetylcholin - Freisetzung		
- bei der neuromuskulären Übertragung (45)	+	+/-
(46)	+	-
- am spontan aktiven und ruhiggestellten Darm des Meerschweinchens (27, 28)	+	-
nach längerer Einwirkzeit in glucosehaltiger Lösung (27, 28)	+	Hemmung au gehoben
- am sympathischen Nervengewebe (46)	+	-
- an den Speicheldrüsen der Katze (21)	+	
Acetylcholinsynthese (Meerschweinchendarm) (27, 28)		+
Katecholaminfreisetzung aus der Nebenniere (46)	+	+
Hyperpolarisation an der glatten Muskulatur des Meerschweinchendarms durch Atropin (38)	-	+
Neuromuskuläre Erregungsübertragung am Nerv- Lungenpräparat des Frosches (Erschlaffung)(80)	+	-
Schwellenpotential des Froschskelettmuskels in Abhängigkeit vom pH (19)	+	(+)
Kontraktilität des Trabekelmuskels des Rattenven- trikels (47)	+	-
Impulsbildung des Sinusknotens		
- des Meerschweinchens (79)	+	-
- des Kaninchens (87)	+	-
Insulinaktivität in Mäusen in vivo (71)	+	+
Insulinfreisetzung		
- des Rattenpankreas in vitro (6)	+	-
- des Kaninchenpankreas in vitro (60)	+	-
Glukagonfreisetzung bei Ratten in vitro (49)	+	+
Chemotaxis und Beweglichkeit von polynukleären Kaninchenleukozyten in vitro (4)	+	+
Neuromuskuläre Verbindung des vas deferens (mit N. iliohypogastricus) des Meerschweinchens (48)		
- Frequenz der spontanen Depolarisation	+/-	-/+
- beim Synapsenpotential	+	-
- beim Aktionspotential	+	(+)
- beim Membranpotential	+	(+)

3. Die Stellung des Magnesiums in der Funktion des Verdauungstraktes

3.1. Magnesiummangel

Klinische Symptome des Mg-Mangels sind in erster Linie neuromuskuläre Übererregbarkeit mit tetanieformen Zeichen und Konvulsionen (wenn der Serumspiegel kleiner als 1,3 mval/l ist), dazu kommen Tachykardie und Herzrhythmusstörungen. Beim Menschen wurde festgestellt, daß eine Proteinmangelernährung zu einer Pankreasinsuffizienz und vielleicht auch wegen der daraus sich entwickelnden Diarrhöen zu einem Magnesiummangel führt (12,36). Worauf das signifikant bessere Ansprechen dieser Krankheit auf Diätbehandlung mit Magnesiumzusatz zurückzuführen ist, ist nicht ganz klar. Es wurden aber eine Verlangsamung der Transitzeit, das Verschwinden der Diarrhöen und eine vermehrte Magnesiumresorption beobachtet (12). Aus Tierversuchen läßt sich ableiten, daß Magnesium für die Wiederherstellung der Organfunktion bei Proteinmangelernährung gebraucht wird, weil Ratten, welche zusätzlich einen Magnesiummangel hatten, bei der Restitution ihrer Pankreasfunktion und der Gewichtszunahme deutlich hinter der Kontrollgruppe zurückblieben. Die Proteinzufuhr allein war nicht ausreichend (59). Liegt dagegen bei Ratten ein reiner Magnesiummangel vor, so verarmen vor allem Muskel- und Nervengewebe zuerst an Magnesium, der Serumspiegel fällt ab, während der Magnesiumgehalt des Pankreas normal bleibt und die Funktion voll erhalten ist. Die Tiere sterben an den neuromuskulären Komplikationen des Magnesiummangels (77).

3.2. Stimulus - Sekretionskopplung

Aufgrund verschiedener Untersuchungen (14,64,65) hat man geschlossen, daß - ähnlich wie an der motorischen Endplatte oder anderen ACH-stimulierten Membranen - die stimulierenden Substanzen CCK-PZ und ACH depolarisierend auf das Membranpotential wirken. Dieser Vorgang wird durch die extrazelluläre Ca^{2+} -Konzentration kontrolliert. Dann folgt die für die Enzymssekretion notwendige Freisetzung von Ca^{2+} aus intrazellulären Speichern.

CASE(1973 (14)) fand auch, daß diese intrazelluläre Ca^{2+} - Freisetzung von den in der Inkubationsflüssigkeit vorliegenden Konzentrationen an Ca^{2+} und Mg^{2+} nicht merkbar beeinflußt wird. Jedoch wurde in calciumfreiem Medium die stimulierte Sekretion aufgehoben.

PETERSEN et al. haben 1976 an Mäusen- und Rattenpankreas gefunden, daß der ACH - Effekt auf die Amylasesekretion durch Wirkstoffe wie Magnesium, Calcium oder Mangan nachgeahmt wird, die membrangebundenes Calcium verdrängen können. Dabei hat Magnesium die geringste Wirkung im Vergleich zu Calcium und Mangan (70). Die Autoren diskutieren ein Modell, nachdem ACH, CCK - PZ, Gastrin, Ca^{2+} und Mg^{2+} auf die gleiche Weise, nämlich der Erhöhung der Permeabilität für Na^+ , an der Acinuszellmembran wirken.

3.3. Wirkung von Calcium und Magnesium auf die Sekretions- vorgänge der menschlichen Magen- und Pankreassekretion

Vielfach untersucht ist die Wirkung von Calcium und Magnesium auf die Magensäuresekretion, wobei grundsätzlich die intravenöse Applikation von der intraluminalen oder peroralen Gabe unterschieden wird.

Die Ergebnisse der intravenösen Verabreichung weisen übereinstimmend auf einen reversiblen kompetitiven Antagonismus hin, wobei Calcium die Säuresekretion steigert und Magnesium sie hemmt (1,5,15,18,62,67,68,84,86).

Die intraluminale Wirkung von Calcium besteht in einer Stimulierung der Säuresekretion (FORDTRAN (25), BARRERAS (2,3), HOLTERMÜLLER (40), BÜCHLER (11)) und bei Ulcuspatienten einem zusätzlichen Serumgastrinanstieg (REEDER (74), LEVANT (51), FEJALE (24)), der bei Gesunden (HOLTERMÜLLER (39,41)) nicht nachweisbar war. Auch intragastrisches Magnesium führte bei Ulcuspatienten zu einem Anstieg von Säure und Gastrin, der jedoch signifikant unter dem durch intragastrisches Calcium verursachten Anstieg lag (BÜCHLER (11)).

Die intravenöse Verabreichung von 0,5 meq Calcium / kg KG / h bewirkt eine Stimulation des exokrinen Pankreas (GOEBEL (31)). Intraduodenal verabreichtes Calciumchlorid zeigte eine dosisabhängige Stimulierung der Pankreasenzymausschüttung und der Gallenblasenentleerung (HOLTERMÜLLER (43)), wofür ein lokaler intraluminaler Wirkmechanismus über die endogene Freisetzung von Cholecystikinin - Pankreozymin verantwortlich zu sein scheint. Außerdem bestätigte HOLTERMÜLLER die Annahme einer unterschiedlichen Schwellenempfindlichkeit von Pankreas und Gallenblase, die MALAGELADA (57) gegenüber exogenem CCK-PZ gefunden hatte.

Die Wirkung gesättigter $MgSO_4$ - Lösungen als Choleretikum und Cholezystokinetikum beschrieben schon 1917 MELTZER (58), 1919 LYON (52), 1928 HIRSCHBERG (37) - welcher außerdem eine geringe Steigerung der exokrinen Pankreasfunktion fand - sowie 1930 BOYDEN (9).

Untersuchungen aus neuerer Zeit von PLESSIER 1960 (72), CAROLI 1961 (13) und CREMA 1966 (17) belegen die Wirkung von $MgSO_4$ auf die Gallenblasenkontraktion.

Hyperosmolare $MgSO_4$ - Lösungen werden auch heute noch als Choleretika und Laxantien eingesetzt (HARVEY 1973 (34), HOLTERMÜLLER 1976 (42)).

4. Aufgabenstellung dieser Arbeit

Wir haben es uns nun zum Ziel gesetzt, die Wirkung von intra-duodenal verabreichtem Magnesiumchlorid in isotoner Lösung auf die Pankreasenzymsekretion und die Gallenblasenentleerung zu untersuchen.

Die Größenordnung der durch intraduodenales Magnesium hervorgerufenen Wirkung wurde mit dem Enzym- und Bilirubinausstoß verglichen, der nach intravenöser Gabe von Cholezystokinin - Pankreozymin gemessen wurde. Ferner wurde geprüft, ob die Wirkung von Magnesium lokal oder systemisch bedingt war.

II. METHODIK

1. Probandenkollektiv

Es wurden die Versuchsergebnisse von zwölf Probanden verwandt, die klinisch und anamnestisch keine Erkrankung des Pankreas und der Gallenblase aufwiesen. Es waren neun Männer und drei Frauen mit einem Durchschnittsalter von $33,75 \pm 12,36$ Jahren (20 bis 53 Jahre).

Darunter befanden sich sechs Studenten und sechs Patienten der Universitätskliniken Mainz. Bei zwei Männern war ein Hypertonus festgestellt und einer litt an Depressionen (Tab. 2).

Tabelle 2 : Probandenkollektiv

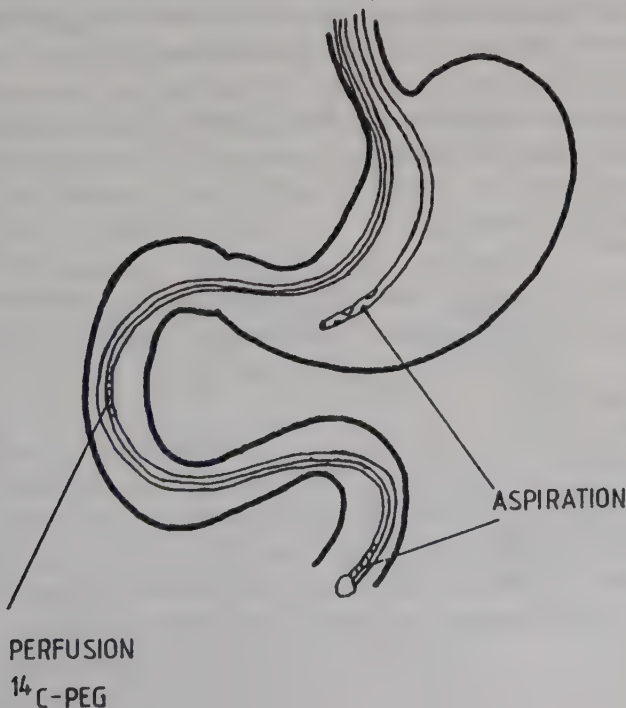
Nr.	Name	Geschlecht	Alter (J.)	Diagnose
1	D.H.	männlich	37	Depressionen
2	F.M.	weiblich	37	-
3	P.F.	männlich	43	Hypertonus
4	K.U.	männlich	23	Hypertonus
5	F.G.	weiblich	32	-
6	P.A.	männlich	23	-
7	S.E.	männlich	53	-
8	R.R.	männlich	52	-
9	G.-	männlich	24	-
10	E.M.	weiblich	20	-
11	M.P.	männlich	21	-
12	H.R.	männlich	20	-

2. Testaufbau

Nachdem die Probanden über Nacht gefastet hatten, wurde eine doppel-lumige Duodenalsonde aus Polyäthylenchlorid unter Röntgenkontrolle gelegt (29). Das Ende der Sonde mit dem Aspirationsstück mußte dabei in Höhe der Flexura duodeno jejunalis zu liegen kommen, das Perfu-sionsstück befand sich dann 20 cm proximal davon, also etwa in Höhe der Papilla duodeni major mit der Mündung des Ductus pankreaticus und des Ductus choledochus (Abb. 1).

Die Sonde hatte am Ende einen kleinen Quecksilbergefüllten Ballon, welcher ca 1/2 ml metallisches Quecksilber enthielt. Gleichzeitig wurde ebenfalls unter Durchleuchtung eine einlumige Magensonde mit Luftventil ins Antrum geschoben, die zum kontinuierlichen Absaugen des Magensaftes mittels einer Elektropumpe (Fa. MEDAP, Bad-Homburg v.d.H.) diente. (Siehe Abb. 1 zur Sondenlage)

Abbildung 1 : Lage der Duodenal- und Magensonde



Folgende Perfusionslösungen wurden verwendet:

1. Isotone (0,9 %-ige) NaCl-Lösung als Kontrollsubstanz für die Basalsekretion und während der maximalen Stimulation mit CCK i.v.
2. 50 mmol $MgCl_2$ -Lösung, die durch Zugabe von NaCl isoosmotisch gemacht wurde, als Testsubstanz.
(Pro Liter Lösung wurden 10,17 g $MgCl_2 \times 6H_2O$ p.a. (MERCK) und 3,8 g NaCl p.a. (MERCK) eingewogen).

Alle Perfusate enthielten als nichtresorbierbaren Volumenmarker 5 g/l Polyäthylenglykoll (PEG) (Fa. SERVA, Heidelberg) sowie 2,5 mg/l einer ^{14}C -markierten PEG - Zubereitung (New England Nuclear, Langen) entsprechend einer Zählrate von 2700 - 2800 Counts per Minute (CPM) pro ml Perfusionslösung.

Die Perfusionslösungen wurden in der Regel am Vortage des Versuches angesetzt und kühl aufbewahrt ($0^{\circ}C - 4^{\circ}C$).

Zur Perfusion wurden sie mit einem thermostatisierten Magnetrührer auf $37^{\circ}C$ erwärmt und ständig durchmischt.

Zur maximalen Stimulation von exokrinem Pankreas und Gallenblasenentleerung wurden 0,25 Crick Harper Raper Units Cholezystokinin - Pankreozymin (CHR-U-CCK-PZ) pro Kilogramm Körpergewicht und Minute, gelöst in 50 ml steriler NaCl-Lösung (0,9 %) über einen Perfusor kontinuierlich über 100 Min. infundiert (55) (CCK-Pz bezogen vom Karolinska Institut, Stockholm, Schweden).

Abbildung 2: Testaufbau

	Periode I	Periode II	Periode III	Periode IV
Stimulation	NaCl - Perfusion	$MgCl_2$ -Perfusion	NaCl - Perfusion	NaCl - Perfusion + CCK - PZ i.v.
Sammelfraktion Magensaft	1	2	3	4
Sammelfraktion Duodenalsaft	1 2 3 4 5	6 7 8 9 10	11 12 13. 14 15	16 17 18 19 20
Blutentnahmen	X	X X X X	X X	
Zeit (Min.)	0	100	200	300 400

Die Dauer des Testes betrug 400 Minuten und gliederte sich in vier aufeinanderfolgende Abschnitte von je 100 Minuten Dauer:

Periode I : Während der ersten 100 Minuten Perfusion von isotoner NaCl-Lösung zum Erreichen eines "steady-state"-Zustandes und zur Bestimmung der Basalsekretion.

Periode II : 100 Minuten Gabe der Testsubstanz Magnesiumchlorid (50 mmol/l)

Periode III: Wieder 100 Minuten Perfusion von isotoner NaCl-Lösung zum Wiedererreichen der Basalsekretion.

Periode IV : Während der letzten 100 Minuten wurde unter Beibehaltung der Kochsalzperfusion im Darm CCK-PZ mit einem Perfusor (FA.BRAUN , Melsungen) in eine Armvene infundiert.

Infusionsgeschwindigkeit : 0,5 ml/Min.

Sämtliche ins Duodenum instillierte Lösungen wurden mit einer Geschwindigkeit von 10ml/Min. perfundiert. Die verwendete kontinuierlich arbeitende Pumpe mit fünf Einzelschläuchen (Fa. DESAGA , Heidelberg) wurde jeweils vor Testbeginn neu justiert. Die Genauigkeit lag bei $\pm 2,5$ %. Das Totraumvolumen der Pumpe wurde mit 100 ml bestimmt.

Der spontan zurückfließende Duodenalsaft (gelegentlich war Aspiration mit einer Spritze notwendig, da Mucosareste den Rückfluß behinderten) wurde in 20-minütigen Fraktionen in eisgekühlten Meßzylindern (200 ml) gesammelt.

Außerdem wurde sechsmal Venenblut entnommen, wozu der Einfachheit halber eine Kanüle liegen blieb, die durch langsame Kochsalzinfusion (100 - 200 ml in 400 Minuten) offengehalten wurde.

Siehe Abb. 2 zum Testaufbau.

Bei acht Personen wurde der vollständige Versuch durchgeführt, bei zweien lediglich die Perioden I und IV (D.H. und F.M.) und bei einer nur die $MgCl_2$ -Perfusion, d. h. die Perioden I und II (P.A.) Einmal mußte wegen Reizungen durch die Sonde im Pharynx der Test nach Fraktion 19 abgebrochen werden (G.-).

3. Vorgenommene Bestimmungen

3.1. Duodenalsaft

Aus allen gewonnenen Duodenalsaftproben wurden das Volumen, die Trypsin- und Lipaseaktivitäten sowie die ^{14}C PEG - und die Bilirubinkonzentrationen bestimmt. Es wurden immer Doppelbestimmungen ausgeführt. Dabei wurden die Enzymproben immer am Versuchstag aufgearbeitet, Bilirubin gelegentlich am nächsten Morgen. Alle Proben wurden im Kühlhaus gelagert, und die für die Bilirubinbestimmung vorgesehenen mit Staniolpapier verdunkelt, um die Konversion in Biliverdin zu verhindern. Die ^{14}C -PEG-Zählung wurde innerhalb einer Woche ausgeführt.

Zudem wurden in den Fraktionen 4, 5 und 10 bis 20 die Magnesium- und Calciumkonzentrationen bestimmt.

3.2. Magensaft

Es wurden das aspirierte Volumen, das pH und die ^{14}C -PEG-Konzentration gemessen.

3.3. Venenblut

Die venösen Blutproben wurden kühl gelagert, gleich nach Testende zentrifugiert und bis zur Verarbeitung bei -18°C tiefgefroren. Bestimmt wurden die Magnesium-, die Calcium- und die Gastrinkonzentration des Serums.

4. Analytische Methoden

4.1. Die Serumgastrinkonzentration wurde mit einem Radioimmunassay, wie bei HOLTERMÜLLER, K.H. et al. (41) beschrieben, bestimmt.

4.2. Die Messung der Magnesium- und Calciumkonzentrationen in Serum und Duodenalsaft erfolgte mittels Atomabsorptionsspektrometrie (83).

Die Messungen 4.1. und 4.2. führte Dr. K. SINTERHAUF aus dem Zentrallaboratorium der Med. Universitätskliniken durch.

4.3. pH-Messung : mit Digital-pH-Meter der Fa. Knick 640 / 4.

4.4. Die Bestimmung der ^{14}C -PEG-Konzentration im Magen- und Duodenalsaft erfolgte in einem Flüssigkeitszintillationszähler (Fa. BECKMANN, München). Dabei wird infolge von Wechselwirkungen der Kernstrahlung mit der Szintillationsflüssigkeit Strahlungsenergie in Lichtenergie umgewandelt.

Die eindringenden β -Teilchen geben ihre kinetische Energie durch Ionisation und Anregung an die Lösungsmittelmoleküle (aromatischer Kohlenwasserstoff) ab, diese geben die Anregungsenergie an den Leuchtstoff (heterocyclische Ringverbindung) ab, dessen angeregte Elektronen wiederum unter Photonenemission in ihren Grundzustand zurückfallen. An der Kathode eines Sekundärelektronenvervielfachers werden die Photonen in Elektronen umgesetzt, deren Vervielfachung einen meßbaren elektrischen Impuls ergibt (76).

Bestimmungsansatz: Es wurden jeweils 1 ml Probe mit 10 ml Instagel (Fa. Packard) in ein Zählglas pipettiert und nach guter Durchmischung 10 Minuten lang im Scintillationszähler die Impulse gezählt.

Die Zählraten wurden in Counts per Minute (CPM) angegeben. Als Referenzlösungen dienten die verwendeten Perfusionslösungen. Enthält nun die Probe Farbstoffe, so können Farbstoffmoleküle bereits emittierte Photonen einfangen, d. h. einen sog. Löscheffekt produzieren und damit die gemessene Impulszahl vermindern. Deswegen wurde mit Hilfe einer Probenverdünnungsmethode nach RUGE, I. et al. (76) eine Löschkorrektur (Quenchkorrektur) für menschliche Blasengalle ermittelt und alle gemessenen Werte damit korrigiert. Die Löschung ist konzentrationsabhängig und nimmt mit linear zunehmender Probenkonzentration exponentiell zu.

4.4.1 Löschkorrektur

Es wurden die Zählraten bei gleichbleibender ^{14}C -PEG-Konzentration, aber verschiedener Probenkonzentration gemessen. Dazu wurde eine Verdünnungsreihe aus dunkler menschlicher Blasengalle hergestellt, welche nach provozierter Gallenblasenentleerung (i.v. Pankreozymin) gewonnen worden war.

Der Zählansatz enthielt: 0,5 ml PEG Lösung (enthält 2,5 mg ^{14}C -PEG/l Δ 2600 - 2800 CPM/ml)
0,5 ml Blasengalle in 30 verschiedenen Konzentrationen
10 ml Insta-Gel (Fa. Packard)

Obwohl Wasser auch zu einem Löscheffekt führt, wurde 0,5 ml Wasser anstatt Blasengalle als Richtwert gewählt, da alle Proben Wasser enthielten. Der ausgedruckte Parameter "Ratio or Count" wurde als Abszisse gegen die Zählrate (CPM) als Ordinate aufgetragen (Abb. 3). In Abbildung 4 ist dies halblogarithmisch dargestellt und ergibt eine Gerade. 100 % Zählrate entsprechen derjenigen von Wasser anstelle von Blasengalle. Die Ermittlung der tatsächlichen Zählrate (100 %) aus der ausgedruckten Zählrate erfolgte für alle Proben in der Weise, daß auf dieser Geraden aus den ausgedruckten "Ratio or Count"-Werten die gemessene Zählrate in Prozent abgelesen und dann auf 100 % umgerechnet wurde. Zur Vereinfachung wurde eine Wertetabelle angefertigt.

Abb. 3 : Meßwerte zur Bestimmung der Löschkorrektur
(Erklärung im Text)

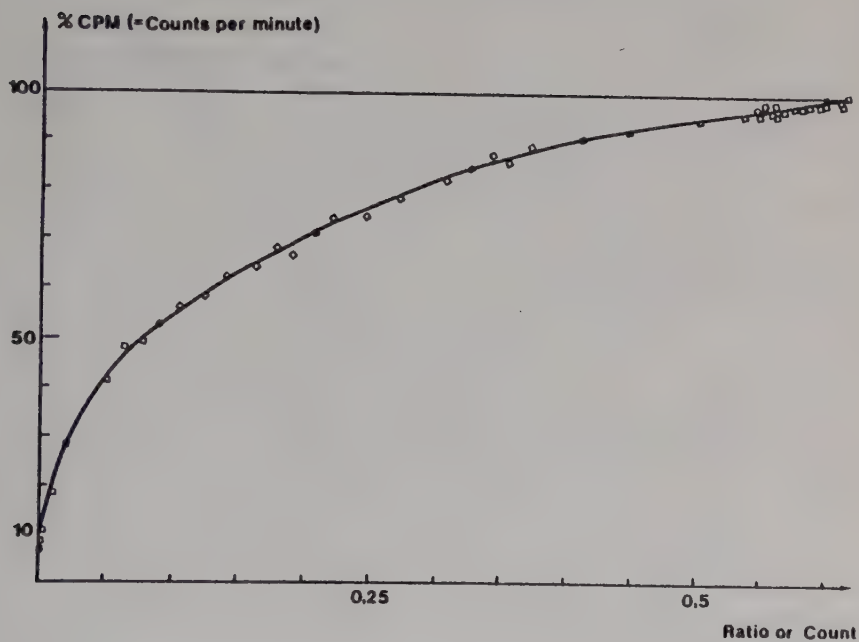
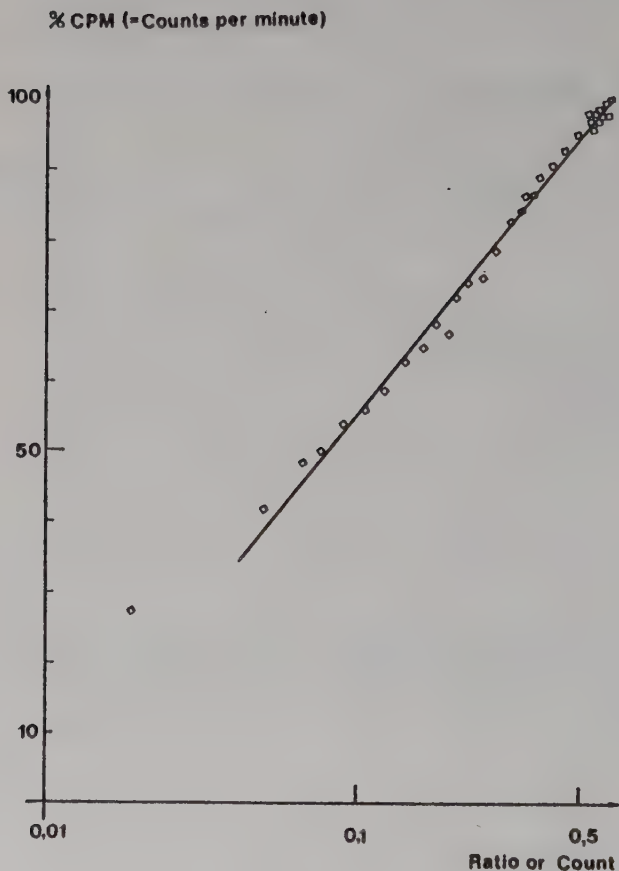


Abb. 4 : Halblogarithmische Darstellung der Meßwerte zur
Bestimmung der Löschkorrektur (Erklärung im Text)



Bis auf wenige Ausnahmen, die ausschließlich Fraktionen mit sehr hohem Bilirubingehalt betreffen, liegt der Meßbereich zwischen 70 % und 100 %. Bei fünf Einzelmessungen betrug der Löscheffekt mehr als 50 %. (30 % für Magensaft 4 bei P.F., 25 % (K.U.), 40 % (F.G.), 30 % (R.R.), 30 % (H.R.) jeweils für Fraktion 16).

4.5. Bilirubinbestimmung im Duodenalsaft

4.5.1. Prinzip : Bilirubin wurde nach einer Diazotierungsmethode bestimmt (73). Glucoronisiertes Bilirubin wird mit diazotierter Sulfanilsäure in Gegenwart von Natriumnitrit gekuppelt und bildet einen roten Azofarbstoff, dessen optische Dichte bei 546 nm gemessen werden kann.

4.5.2. Beschreibung: a) Reagenzien

1. absolutes Methanol p.a. (Merck)
2. Sulfanilsäure (29 mmol) in 0,17 n HCl
3. NaNO_2 -Lösung (25 mmol)
4. Ehrlichs Reagenz bestehend aus 100 Teilen der Lösung 2 und 3 Teilen der Lösung 3
(Lösung 2 und 3 aus Biochemica Test Kombination Nr. 15944, Boehringer, Mannheim)

b) Bestimmungsansatz

5 ml absolutes Methanol
0,2 ml Duodenalsaft (unverdünnt oder 1 : 2 verdünnt)
in ein Reagenzglas pipettieren, mischen, Leerwert ablesen (E_1)
0,5 ml Ehrlichs Reagenz dazugeben
gut mischen und nach genau 25 Minuten Reaktionszeit bei Raumtemperatur in Küvetten von 1 cm Schichtdicke umfüllen und bei 546 nm in einem Eppendorf Photometer die optische Dichte ablesen (E_2)

c) Die Extinktionsdifferenz $E_2 - E_1 = \Delta E$ ergibt die Extinktion, mit der anhand der Bilirubinstandardkurve die Bilirubinkonzentration ermittelt wurde.

4.5.3. Ergebnisse

4.5.3.1. Erstellen der Bilirubinstandardkurve mit reinem Bilirubin (Merck)

a) Herstellung der Bilirubinstammlösung :

20 mg Bilirubin wurden in 100 ml Chloroform gelöst und bei -10°C im Dunkeln aufbewahrt. Am Tage der Bestimmung wurden davon 5 ml mit absolutem Methanol auf 100 ml aufgefüllt.

b) Bestimmungsansatz :

μg Bilirubin	ml Stammlösung	ml Methanol	ml aqua dest.
0	0	5	0,2
10	1	4	0,2
20	2	3	0,2
30	3	2	0,2
40	4	1	0,2

c) Ergebnis :

siehe Tab. 3 (im Anhang) und Abb. 5

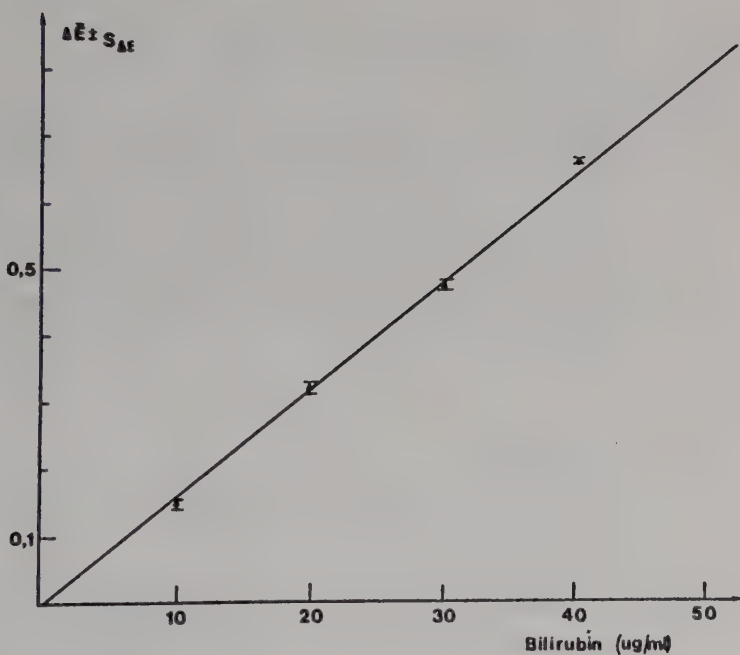
d) Berechnung der Bilirubinkonzentration:

Die Steigung der Standardkurve beträgt 0,0166, daraus ergibt sich

$$(\text{Bilirubin}) \frac{(\mu\text{g})}{\text{ml}} = \frac{\overline{\Delta E}}{0,0166}$$

Abb. 5 : Bilirubin-Standardkurve :

Bilirubinkonzentration in $\mu\text{g/ml}$ gegen die mittlere
Extinktionsänderung $\Delta\bar{E} \pm s_{\Delta E}$ bei 546 nm



4.5.3.2. Wir prüften, welchen Einfluß der Bestimmungszeitpunkt auf die Bilirubinkonzentration hat.

Nach 48 Stunden Lagerung im Dunkeln bei 0°C bis + 3°C war die Bilirubinkonzentration in Duodenalsaftproben um durchschnittlich 7,7 % $\pm$ 4,1 % abgefallen, so daß wir den sicher geringeren Konzentrationsverlust nach einer maximalen Lagerung unserer Proben von 24 Stunden nicht berücksichtigt haben.

4.6. Trypsinbestimmung im Duodenalsaft

4.6.1. Prinzip:

Es wurde die Biochemica Test Kombination Nr. 15950 der Firma BOEHRINGER, Mannheim, mit dem Substrat Benzoylarginin-p-Nitranilid verwendet. Das Prinzip dieser Methode beruht auf der hydrolytischen Spaltung von Benzoylarginin-p-Nitranilid durch Trypsin in Benzoylarginin und p-Nitranilin. P-Nitranilin ist ein gelber Farbstoff, dessen Konzentration photometrisch gemessen wird (22, 63).

4.6.2. Beschreibung :

a) Reagenzien: 0,2 mol Tris-Puffer, pH = 7,8; 25 mmol CaCl₂
12 mmol Benzoylarginin-p-nitranilid

b) Bestimmungsansatz:

Die Messung erfolgte in einem Eppendorf-Photometer bei Wellenlänge Hg 405 nm gegen Luft. Meßtemperatur 25°C (Wasserbad), Küvetten mit 1 cm Schichtdicke.

Für jede verwendete Testkombination wurde die nichtenzymatische Hydrolyse des Substrates (E_H) bestimmt. E_H wird von ΔE subtrahiert.

In ein Reagenzglas pipettieren : 2 ml Tris-Puffer

0,2 ml Benzoylarginin-p-nitranilid

Mischen, 5 Minuten bei 25°C stehen lassen (Wasserbad)

0,2 ml Probe (Duodenalsaft,
1 : 10 verdünnt)

Mischen, in Küvetten füllen, Extinktion E_1 ablesen, dann genau 15 Minuten bei 25°C inkubieren und dann E_2 ablesen.

$$\Delta E = E_2 - E_1$$

c) Die Volumenaktivität V für Trypsin ergibt sich als

$$V = \Delta E \times 80,8 \text{ (mU/ml)}$$

4.6.3. Ergebnisse

4.6.3.1. Mit dem beschriebenen Ansatz wurde eine Standardkurve für reines Trypsin (vom Rind) (Fa. Boehringer) aufgestellt. Die Präzision der Messungen ergibt eine mittlere Varianz von $4,96 \% \pm 4,35 \%$ (Tab. 4 im Anhang). Graphische Darstellung in Abb. 6.

4.6.3.2. Die Bestimmung der Reaktionskinetik mit $2,182 \mu\text{g}$ Trypsin und $21,82 \mu\text{g}$ Trypsin im Ansatz zeigt, daß die Reaktion während der fünfzehnminütigen Inkubationszeit linear verläuft (Tab. 5 im Anhang, Abb. 7)

Abb. 6 : Trypsin-Standardkurve :

Trypsinkonzentration in $\mu\text{g/ml}$ gegen die mittlere
Extinktionsänderung $\overline{\Delta E} \pm s_{\Delta E}$ bei 405 nm

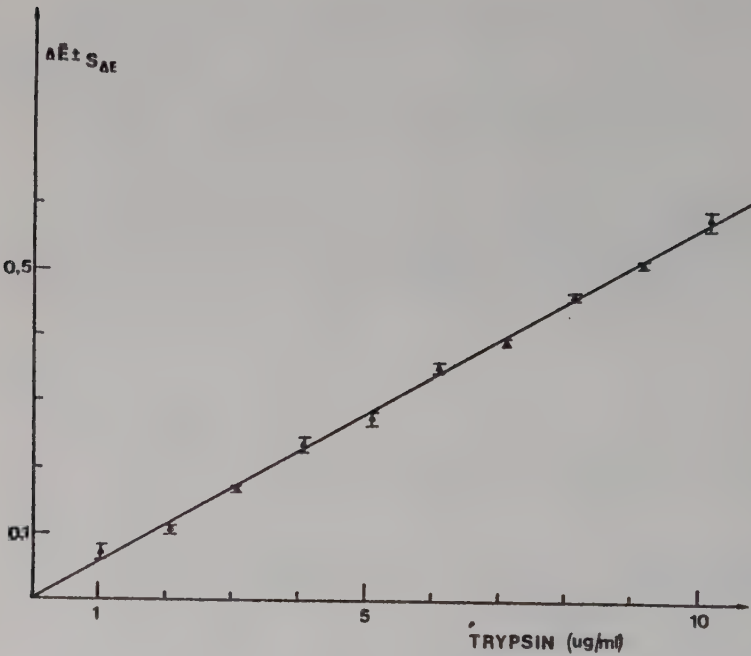
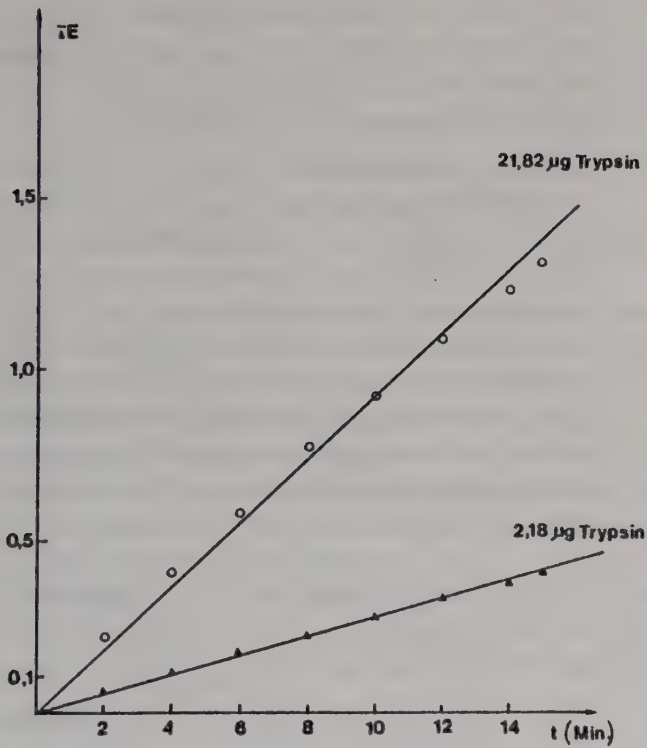


Abb. 7 : Kinetik der Trypsinbestimmung :

Zeit (t) in Minuten gegen die mittlere Extinktions-
änderung ($\Delta \bar{E}$) zu den entsprechenden Zeitpunkten



4.6.3.3. Bestimmung der Michaelis-Menten-Konstante für reines Trypsin

(FA. BOEHRINGER)

Die Konstante K_m ist unabhängig von der Enzymkonzentration und ein Maß für die Affinität des Enzyms zum Substrat. Sie gibt diejenige Substratkonzentration an, bei der die halbmaximale Reaktionsgeschwindigkeit erreicht ist ($S_{v_{max}/2} = K_m$).

Bei Kenntnis der Reaktionsgeschwindigkeit bei verschiedenen Substratkonzentrationen kann sie graphisch ermittelt werden. Die Reaktionsgeschwindigkeit v ist direkt proportional der Extinktionsänderung pro Zeit $v \sim \frac{\Delta E}{\Delta t}$.

Es wurden Substratkonzentrationen S von 3 mmol bis 60 mmol verwandt. Die einfache graphische Darstellung $\frac{\Delta E}{\Delta t}$ gegen S (Abb. 8) zeigt die exponentielle Abhängigkeit der Extinktionsänderung pro Zeit von der Substratkonzentration. Die ermittelte Konstante K_m wurde eingezeichnet.

Die doppelt reziproke Auftragung $\frac{\Delta t}{\Delta E}$ gegen $\frac{1}{S}$ nach LINEWEAVER-BURK liefert eine Gerade (Abb. 9), aus der sich K_m folgendermaßen ermitteln läßt (nach BUDECKE(10)) :
Geht man von bestimmten Annahmen der Enzymreaktion im Zustand eines Fließgleichgewichtes aus, auf die hier nicht näher eingegangen wird, kommt man zu dem Ausdruck

$$v = \frac{v_{max} \cdot S}{K_m + S} \quad (\text{Gleichung 1})$$

der reziproke Ausdruck lautet

$$\frac{1}{v} = \frac{K_m}{v_{max}} \frac{1}{S} + \frac{1}{v_{max}} \quad (\text{Gleichung 2})$$

Dies entspricht der allgemeinen Funktion einer Geraden

$$y = ax + b$$

$$\text{Die Steigung } \frac{K_m}{v_{max}} = 305$$

$$\text{der } y - \text{Achsenabschnitt } \frac{1}{v_{max}} = 67,5$$

(Abb. 9)

setzt man $\frac{1}{v} = 0$ (Gleichung 3), so erhält man den Schnittpunkt der Geraden mit der x-Achse und aus Gleichung 2 ergibt sich:

$$\frac{1}{S} = - \frac{1}{K_m} \quad (\text{Gleichung 4})$$

Durch Einsetzen von Gleichung 4 und Gleichung 3 in Gleichung 2 folgt:

$$0 = 305 \left(- \frac{1}{K_m} \right) + 67,5$$

oder

$$- \frac{1}{K_m} = \left(- \frac{67,5}{305} \right)$$

$$\frac{1}{K_m} = 0,2213$$

$$K_m = 4,5188 \text{ mmol} = \underline{\underline{4,52 \times 10^{-3} \text{ M}}}, \text{ bei } 25^{\circ}\text{C}, \text{ pH } 7,8$$

Die für die Aktivitätsbestimmung vorgesehene Substratkonzentration von 12 mmol liegt – wie aus Abb. 8 ersichtlich – im Bereich der maximalen Reaktionsgeschwindigkeit, so daß die Wahl dieser Substratkonzentration günstig ist.

Substratkonzentrationen über 24 mmol zeigen eine ausgeprägte Hemmung der Enzymreaktion durch ein Überangebot an Substrat, weshalb die entsprechenden zwei Punkte (für 48 bzw. 60 mmol) in Abb. 9 außerhalb der Geraden liegen.

BERGMEYER, H.U. (7) und ERLANGER, B.F. et.al. (22) ermittelten bei 15°C und pH 8,0 bis 8,6 eine Michaelis-Menten-Konstante $K_m = 9,39 \cdot 10^{-4}$.

Abb. 8 : Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit
von der Substratkonzentration

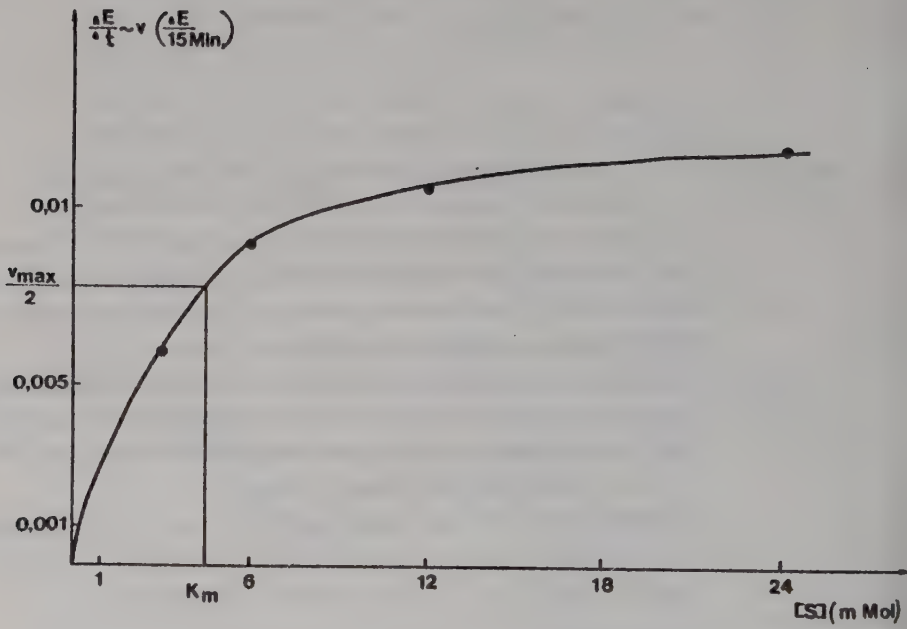
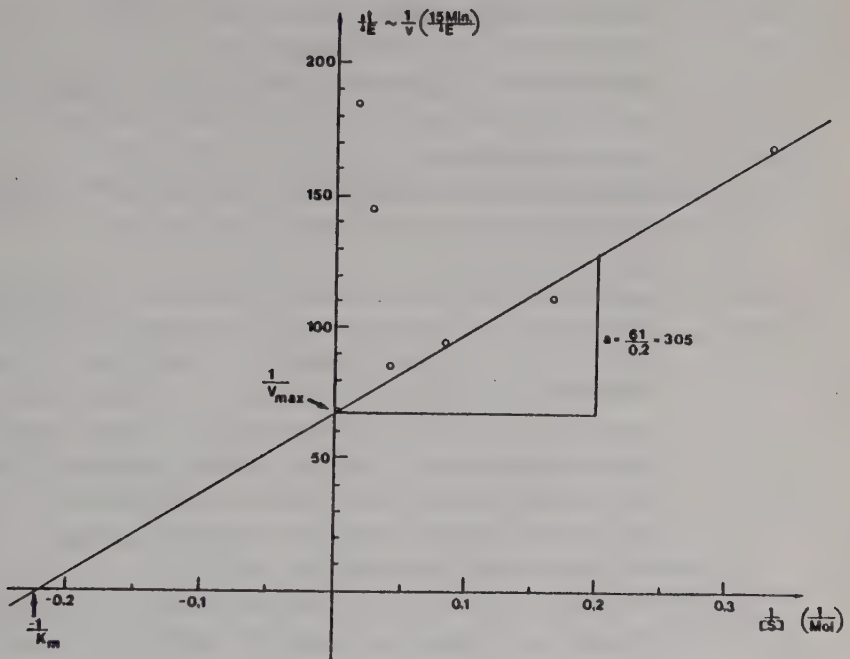


Abb. 9 : Graphische Ermittlung der Michaelis-Menten-Konstante



Wertetabelle für Abb. 9

(s)	(Mol)	$\frac{1}{[S]} \left(\frac{1}{\text{Mol}} \right)$	$\frac{\Delta t}{\Delta E} \sim \frac{1}{v} \left(\frac{15 \text{ Min}}{\Delta E} \right)$
3		0,33	169,49
6		0,166	111,73
12		0,083	94,79
24		0,042	85,47
48		0,028	144,93
60		0,017	185,19

4.6.3.4. Einfluß von Duodenalsaftverdünnungen auf die Trypsinbestimmung

Um sicherzugehen, daß die Trypsinbestimmungen auch bei notwendiger Verdünnung mit isotoner NaCl noch zuverlässig sind, wurde die Trypsinaktivität in menschlichem Duodenalsaft, der nach Pankreozyminstimulation gewonnen wurde, in Verdünnungen von 1 : 10 bis 1 : 100 gemessen.

Die mittlere Trypsinaktivität betrug $341,9 \pm 23,32$ Units bei einer mittleren Varianz von 4,3 % (Dreifachbestimmungen) (Tab. 6 im Anhang).

Duodenalsaftverdünnungen im geprüften Bereich liefern also zuverlässige Werte.

4.6.3.5. Prüfung des Einflusses von $MgCl_2$ auf die Trypsinbestimmung

Dazu wurde eine Meßreihe aufgestellt, die $2\mu g$ bovines Trypsin (BOEHRINGER) im Ansatz enthielt und Magnesiumchlorid in fünf verschiedenen Molaritäten (50; 25; 12,5; 5; 2,5 mmol). Diese wurden gegen Proben in isotoner Kochsalzlösung mit gleicher Trypsinmenge sofort, nach 2 1/2 und nach 5 Stunden Inkubationszeit bei $25^{\circ}C$ gemessen (jeweils Doppelbestimmungen).

Die höheren $MgCl_2$ -Konzentrationen ab 12,5 mmol hemmen die Trypsinaktivität bei der Sofortmessung um $13,6 \pm 3,18$ %, während $MgCl_2$ -Konzentrationen von 5 mmol und 2,5 mmol nur um $1,6 \pm 0,11$ % hemmten. Dagegen hat $MgCl_2$ in allen geprüften Konzentrationen bei längerer Inkubationszeit einen stabilisierenden Einfluß auf die Trypsinaktivität, da beim Vergleich mit der Sofortmessung im Kochsalzmilieu nach 2 1/2 Stunden noch $96,9 \pm 2,55$ % und nach 5 Stunden noch $81,8 \pm 4,27$ % der Ausgangsaktivität vorhanden waren.

Damit kann eine Enzymaktivierung durch Mg^{++} -Ionen als Ursache der erhöhten Trypsinaktivität unter $MgCl_2$ -Perfusion ausgeschlossen werden.

4.7. Bestimmung der Lipaseaktivität im Duodenalsaft

4.7.1. Prinzip :

Die Aktivität der Lipase im Duodenalsaft wurde titrimetrisch nach einer von RICK, W. (75) angegebenen Methode bestimmt. Als Substrat dient Olivenöl, das in 10 %-iger Gummi arabicum-Lösung emulgiert, unter der katalysierenden Wirkung von Na-Glykocholat in (kurzkettige) freie Fettsäuren gespalten wird. Diese werden durch 0,1 n NaOH neutralisiert, welche mit einer Autobürette zugegeben wird. Der Verbrauch an 0,1 n NaOH pro Zeit wird von einem automatischen Schreiber als Gerade aufgezeichnet.

1 U Lipaseaktivität entspricht der Freisetzung von 1 μ val Fettsäuren in der Minute unter Standardbedingungen (pH 8,6; 25°C).

4.7.2. Beschreibung :

a) Reagenzien :

1. Gummi arabicum-Lösung 10 %-ig in aqua dest. (Gummi arabisch, fein gepulvert, Fa. MERCK, Darmstadt)
2. Oleum olivae neutralisatum sterilisatum (SIEGFRIED, Zofingen/Schweiz)
3. Na-Glykocholat-Lösung 75 mmol (Glykocholsäure Fa. ROTH) mit 1 n NaOH auf pH 8,6 einstellen.
4. Substrat:
Olivenölemulsion hergestellt aus 4 Teilen
Lösung 1 und 1 Teil Lösung 2 mit 1 n NaOH auf pH 9 eingestellt
5. bidestilliertes, CO₂ freies Wasser
6. 0,1 n NaOH (Titrisol MERCK)
7. Eichpuffer :
Standardpuffer pH 4,62 (MERCK)
Standardpuffer pH 6,88 (MERCK)

b) Meßanordnung : Radiometer Kopenhagen

pH-Meter 26 mit Titrator 11

Autobürette ABU1 (verfügbares Titrationsvolumen 250 μ l)

Titrigraph 58A2:

25 cm Schreibbreite $\hat{=}$ 250 μ l Titrationsflüssigkeit

$\hat{=}$ 100 % des Bürettenkolbenvorschubs

Glaselektroden G202C und G2222C als Meßelektroden

Kalomelektrode K4112 als Bezugslektrode

Bürettenspitze D4331

Mikro-Titrationszusammensetzung TTA 31

c) Eichung :

Die Eichung erfolgte mit Standardpuffern auf 0,01 pH-Einheit absolut.

d) Geräteschaltung :

Am pH-Meter : Temperaturkompensation "internal", Temp.: 25 °C

Am Titrator : Endpunkt 8,6; Selektor upscale;

Proportionalband 0,05

An der Bürette : Je nach Aktivität Speed 1 - 16

Am Titrigraphen :

Für Papiervorschubmotor 4 U/Min.; Getriebeschaltung

2,5 mm/U = 10 mm/Min.

Bürettengeschwindigkeit 1 $\hat{=}$ 10 % der vollen Bürette bei kontinuierlich laufendem Motor.

e) Testansatz:

In 25 ml Becherglas werden pipettiert:

10 ml Olivenölemulsion

3,7 ml aqua bidest., CO₂ frei

0,3 ml Na-Glykocholat Lösung

1,0 ml Duodenalsaft (1 : 20 bis 1 : 1000 verdünnt)

Das pH wurde, falls notwendig, mit kleinen Mengen 0,1 n

NaOH oder 0,1 n HCl auf pH 8,6 gebracht. Wenn aus der

Bürette gleichmäßig Natronlauge dem Ansatz zugesetzt

wurde, begann die Schreiberregistrierung, dabei wurde

der NaOH-Verbrauch während mindestens acht Minuten aufgezeichnet.

f) Berechnung der Lipaseaktivität :

Sie erfolgt über die Berechnung der Steigung der aufgezeichneten Geraden (Prozentualer Verbrauch an 0,1 n NaOH in der Zeit).

Bei einem Bürettenvolumen von 250 μ l entsprechen bei 0,1 n NaOH

$$25 \mu\text{val NaOH} \hat{=} 100 \% \text{ Verbrauch}$$

$$x \mu\text{val NaOH} \hat{=} a \% \text{ Verbrauch}$$

$$x \mu\text{val} = \frac{25 \mu\text{val} \times a \%}{100 \%} = 0,25 \mu\text{val} \times a$$

da 1 μ val NaOH definitionsgemäß der Lipaseaktivität von 1000 mU entspricht

$$= \frac{250 \times a \text{ mU}}{1000}$$

Die Lipaseaktivität pro Minute ergibt sich dann bei 5 Minuten Meßzeit und Berücksichtigung der Verdünnung als

$$\frac{250}{5} \times a \times \text{Verdünnung} \text{ (mU/Min.)}$$

$$= 50 \times a \times \text{Verdünnung} \text{ (mU/Min.)}$$

4.7.3. Ergebnisse

4.7.3.1. Unter Verwendung von Duodenalsaft aus einem Sekretin-Pankreozyminetest, der stets 1 : 200 verdünnt wurde, wurde der Einfluß von verschiedenen MgCl_2 - Konzentrationen auf die Lipaseaktivität untersucht (Messung gegen isotone Kochsalzlösung).

MgCl_2 -Konzentrationen von 0,05 mmol bis 5 mmol hemmten die Lipaseaktivität um durchschnittlich $10,5 \pm 3,12 \%$, während die Aktivität bei 50 mmol MgCl_2 2,63 % über der mit Kochsalz ermittelten Aktivität lag.

Außerdem stellten wir fest, daß die Verwendung von 0,9 prozentiger Kochsalzlösung zur Verdünnung der Duodenalsaftproben im Vergleich zu mit Aqua dest. verdünnten Proben keinen Effekt auf die Lipaseaktivität hatte.

Auch die Erhöhung der Lipaseaktivität unter MgCl_2 -Perfusion liegt somit nicht in einer Enzymaktivierung begründet.

5. Erforderliche Umrechnungen

Für die folgenden in 5.1 bis 5.3. aufgeführten Berechnungen wurde ein Rechenprogramm für einen Hewlett Packard Tischcomputer erstellt. Dieses Programm enthielt außerdem die Berechnung der Enzymaktivitäten und der Bilirubinkonzentration pro ml aus den Extinktionsdifferenzen ΔE bzw. für die Lipase aus dem prozentualen Laugenverbrauch (Siehe 4.).

5.1. Volumenberechnung des zurückgewonnenen Duodenalsaftes

Um Volumenänderungen im perfundierten Darmsegment erfassen zu können, wurde als nichtresorbierbarer Verdünnungsmarker radioaktiv markiertes Polyäthylenglykoll (^{14}C -PEG) zusammen mit kaltem PEG perfundiert (siehe 2. Versuchsordnung). PEG hat sich als sehr brauchbar für diesen Zweck erwiesen (20, 53, 85, 89).

Der Berechnung liegt das sog. Ficksche Prinzip zugrunde, welches besagt, daß die Menge des pro Zeiteinheit perfundierten Markers gleich der am Aspirationsstück vorbeifließenden Menge sein muß :

$$\text{PEG}_p \times V_p = \text{PEG}_a \times V_a$$

dabei ist $\text{PEG}_p \times V_p$ die perfundierte Markermenge, PEG_p die Konzentration des PEG im Perfusat, V_p das perfundierte Volumen, PEG_a die Markerkonzentration in den Proben und schließlich V_a das gesuchte Volumen.

$$V_a = \frac{\text{PEG}_p \times V_p}{\text{PEG}_a}$$

da die Markerkonzentration direkt proportional der Zählrate CPM ist (siehe 3.2.3.), kann sie durch diese ersetzt werden.

Also :

$$V_a = \frac{\text{CPM}_p \times V_p}{\text{CPM}_a} \quad (\text{ml})$$

5.2. Berechnung des Enzym-, Bilirubin- und Elektrolytausstoßes pro Fraktion von 20 Minuten

Die Aktivitäten bzw. Konzentrationen pro ml (siehe 3.2.2., 3.2.4. bis 3.2.6.) werden mit dem für die entsprechenden Fraktion errechneten Volumen V_a multipliziert.

Ausstoß pro 20 Minuten = Konzentration oder Aktivität pro ml $\times V_a$

5.3. Berechnung des duodeno-gastrischen Refluxes

Sie erfolgte wie von GO, V.L. et. al. 1970 (29) beschrieben unter der Annahme, daß die Rückgewinnung des duodenalen Markers aus dem Magensaft mit dieser Methode ausreichend erfolgt und die Menge des duodenalen Markers, die aus dem Magen wieder in das Duodenum zurückfließt, vernachlässigbar ist. Die Refluxgröße wurde in Prozent der in einer Periode von 100 Minuten ins Duodenum perfundierten Markermenge angegeben.

Es gilt dann :

$$\begin{aligned} \text{PEG}_p \times V_p \text{ pro 100 Min.} & \hat{=} 100 \% \\ \text{PEG}_m \times V_m \text{ pro 100 Min.} & \hat{=} x \% \\ \hline x \% &= \frac{\text{PEG}_m \times V_m}{\text{PEG}_p \times V_p} \times 100 = \frac{\text{CPM}_m \times V_m}{\text{CPM}_p \times V_p} \times 100 ; \end{aligned}$$

V_m = Volumen des in 100 Minuten kontinuierlich abgesaugten

Magensaftes PEG_m bzw. CPM_m = Konzentration des PEG im Magensaft.

5.4. Berechnung des Stundenausstoßes von Trypsin, Lipase, Bilirubin, Calcium und Magnesium

In den Perioden I und III, also der initialen Kochsalzperfusion und der Kochsalzperfusion nach Magnesiumchloridgabe (siehe Abb. 2) wurde für alle Parameter der gleiche Berechnungsmodus gewählt und zwar wurden die Ausstöße aus der jeweils letzten Fraktion (5 bzw. 15) der Periode mit 3 multipliziert. Dies ist sinnvoll, da es in beiden Perioden darauf ankommt, nur Daten unter Gleichgewichtsbedingungen zu verwenden. In Periode I kam es zudem zuweilen durch Effekte wie

die mechanische Irritation durch die Sonde und Dehnung des Darmes infolge der Volumengabe zu einem initialen "wash-out" Effekt von Pankreasenzymen (30). In Periode III sollte eine Verfälschung durch evtl. noch vorhandene Wirkung der Magnesiumchloridstimulation so weit wie möglich ausgeschlossen werden.

Für die Periode IV wurden die Stundenausstöße der Pankreasenzyme durch Addition der Ausstöße aus den jeweils drei letzten Fraktionen (18-20) ermittelt. In Periode II wurde die Aktivität aus der letzten Fraktion mit dem Faktor 3 multipliziert. Der Grund dafür ist, daß in Periode II die Gleichgewichtseinstellung des perfundierten $MgCl_2$ erst nach 40 Minuten erfolgt war. Außerdem erreichten die Enzymschüttungen erst in Fraktion 10 ihr Maximum und blieben auch in der nachfolgenden Fraktion noch erhöht.

Auf die CCK-Gabe in Periode IV erfolgt zunächst ein sog. "wash-out" von im Pankreas präformierten Enzymen (30), daher kommt die reine stimulatorische Wirkung des CCK auf das Pankreas erst in der letzten Stunde dieser Periode zum Tragen.

Die Gallenblasenentleerung bewirkt einen gipfelförmigen Bilirubinausstoß, daher scheint die Addition des jeweils höchsten Wertes mit dem davorliegenden und dem darauffolgenden Wert als Maß des Stundenausstoßes an Bilirubin in den Perioden II und IV sinnvoll.

Meßwerte, die mehr als zwei Standardabweichungen über oder unter dem Mittelwert lagen ($\bar{x} \pm 2s_x$), wurden bei den Berechnungen nicht berücksichtigt.

6. Statistik

Die statistischen Vergleiche wurden mit dem student-t-Test für gepaarte Stichproben vorgenommen.

Für die Prüfung der Korrelation wurde der Korrelationskoeffizient r berechnet und die Methode der linearen Regressionsanalyse zur Berechnung der Regressionsgeraden angewandt (88).

Die Durchführung der statistischen Berechnung erfolgte mit vorgefertigten Programmen an einem Hewlett-Packard-Tisch-computer.

Hiermit wurden auch die Mittelwerte, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten ermittelt.

III. ERGEBNISSE

1. Beschreibung des Sekretionsverhaltens der Pankreasenzyme und der Gallenblasenentleerung

1.1. Verhalten der Meßgrößen unter der initialen Kochsalzperfusion

Hier zeigen sich vor allem in den ersten drei Fraktionen große Schwankungen aller Meßgrößen mit oft hohen Ausgangswerten der Enzyme und des Bilirubins (Tab. 7, 8 im Anhang). Dies entspricht einem "wash-out"-Effekt. Erst in der vierten und fünften Fraktion, also nach 80 bis 100 Minuten, hat sich ein Gleichgewichtszustand der basalen Sekretion eingestellt. Bei den Probanden R.R. und K.U. (Tab. 9 im Anhang) erfolgte offensichtlich eine spontane Gallenblasenentleerung in der fünften Fraktion, da hier nochmals Bilirubingipfel vorliegen.

1.2. Verhalten der Meßgrößen unter Magnesiumchloridstimulation

Die Perfusion mit 50 mmolarer mit Kochsalz isoton gemachter Magnesiumchloridlösung bewirkt einen allmählichen Anstieg aller Parameter mit den höchsten Werten in der zehnten Fraktion, also am Ende der Magnesiumchloridperiode nach 100 Minuten. Während der nachfolgenden Kochsalzperiode fallen sie langsam wieder in den Bereich der Basalsekretion ab. (Abb. 10a, b, c; Tab. 7, 8, 9 im Anhang)

Abb. 10 a : Verhalten des Trypsinausstoßes (U/20 Min.)
unter MgCl_2 -Stimulation

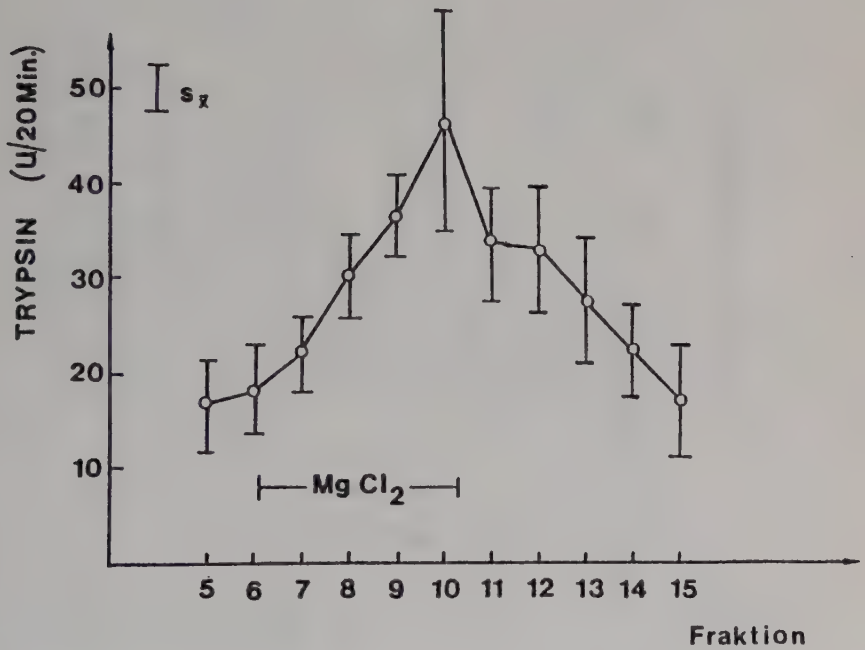


Abb. 10 b : Verhalten des Lipaseausstoßes ($U \times 10^3/20 \text{ Min.}$)
unter MgCl_2 -Stimulation

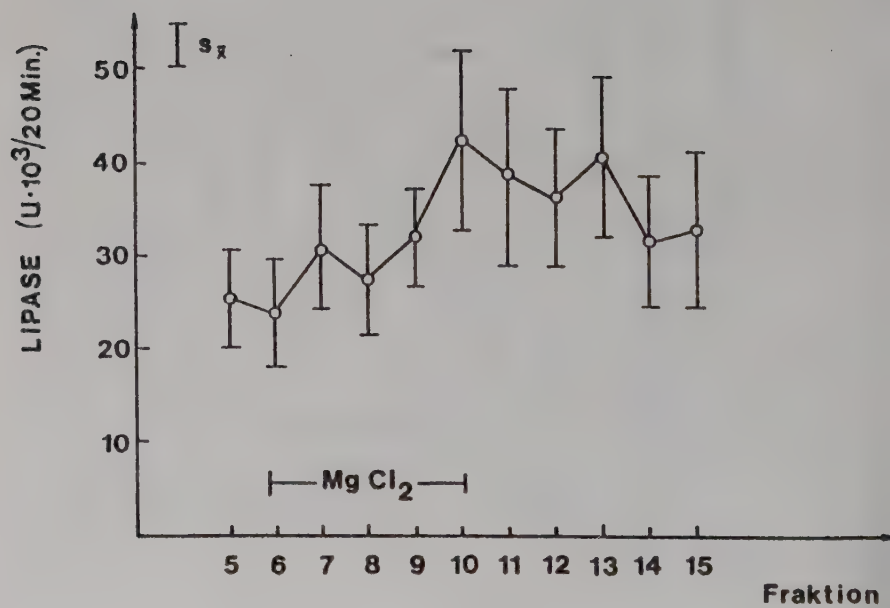
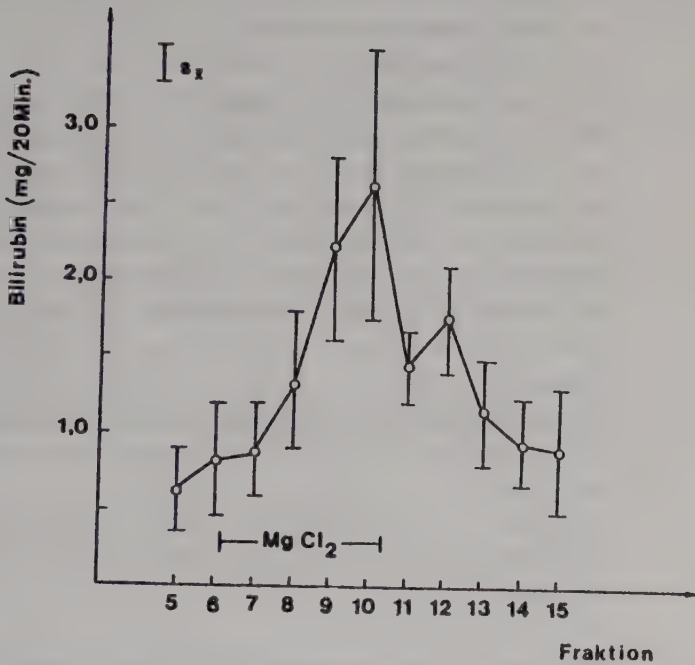


Abb. 10 c : Verhalten des Bilirubinausstoßes (mg/20 Min.)
unter $MgCl_2$ -Stimulation



1.3. Verhalten der Meßgrößen unter CCK - PZ - Infusion bei gleichzeitiger intraduodenaler Perfusion mit isotoner Kochsalzlösung

Unter kontinuierlicher Infusion von 0,25 CRICK-HARPER-RAPER-Units pro Kilogramm Körpergewicht und Minute in den Fraktionen 16 bis 20 zeigte sich ein qualitativ einheitliches Sekretionsverhalten.

Bereits in Fraktion 16 kam es zu einem "peak" des Trypsin- und Lipaseausstoßes, dies entspricht einem "wash-out"-Effekt von präformierten Enzymen aus dem Pankreas (30). Bei zwei Personen (R.R. und P.F.) trat der "peak" für die Lipase erst in Fraktion 17 auf. Kein regelrechter Enzympeak ist bei Proband H.R. zu erkennen, bei dem die Enzymausstöße kontinuierlich ansteigen. Die Meßwerte der Fraktionen 16 und 17 des Probanden P.F. liegen erheblich über denen des Gesamtkollektivs (Tab. 7,8,9 im Anhang).

Der Bilirubinausstoß ist in der Fraktion 16 maximal und fällt dann rasch ab, bleibt aber deutlich über dem basalen Ausstoß.

Lediglich die Probanden M.P. und H.R. verzeichnen anschließend einen erneuten Bilirubinanstieg (Tab. 7,8,9 im Anhang).

2. Verhalten der Stundenausstöße von Trypsin, Lipase und Bilirubin

2.1. Trypsin

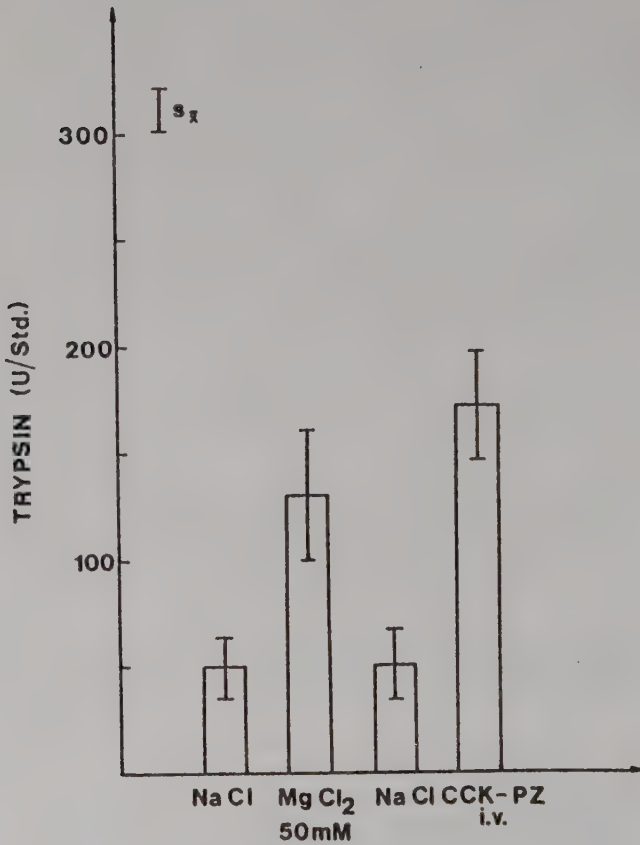
Die Basalsekretion von $49,4 \pm 14,5$ U/Std. steigt unter Magnesiumchloridperfusion auf $130,2 \pm 30,9$ U/Std. an. Dieser Unterschied ist signifikant ($2p < 0,05$).

Während der anschließenden Kochsalzperiode fällt die Enzymmenge auf $51,3 \pm 16,6$ U/Std. ab und erreicht unter der Gabe von CCK-PZ den größten Wert von $172,5 \pm 25,7$ U/Std..

Letzteres Ergebnis ist gegenüber der Basalsekretion ($2p < 0,01$) signifikant unterschiedlich. Die Enzymakti-

vitäten der ersten und zweiten Kochsalzperiode unterscheiden sich statistisch nicht. Ebenfalls besteht statistisch kein Unterschied zwischen den Enzymausstößen der Magnesiumchloridperiode und denen der CCK-PZ-Periode, obwohl der mittlere Ausstoß hier um 32,3 U/Std. höher liegt. Von den acht bewerteten Einzeltests haben drei in der letzten Stunde der CCK-PZ-Stimulation niedrigere Trypsinausstöße als unter Magnesiumchloridperfusion. (Tab. 10,11 im Anhang, Abb. 11).

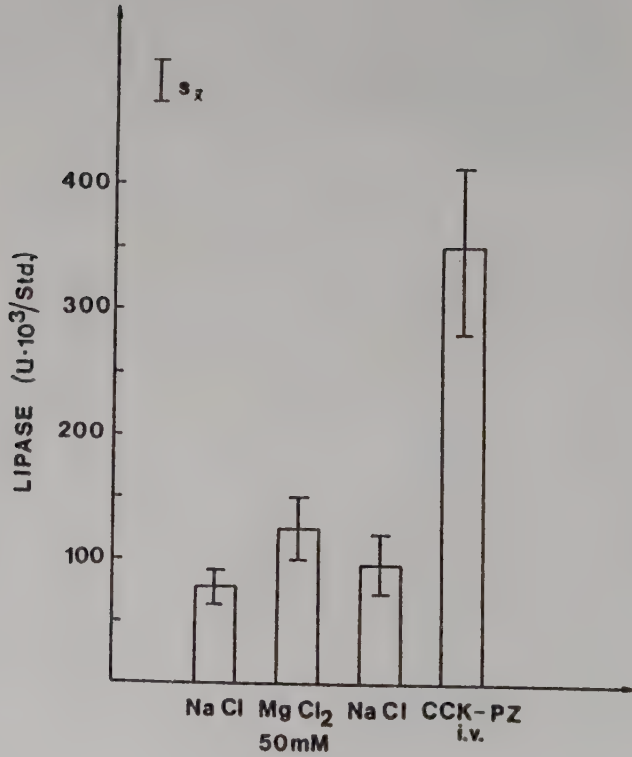
Abb. 11: Verhalten des Trypsinstundenausstoßes (U/Std.) während der Magnesiumchloridstimulation und der intravenösen CCK - PZ - Gabe



2.2. Lipase

Die Basalsekretion beträgt $76,2 \pm 15,5 \text{ U } 10^3/\text{Std.}$, unter Magnesiumchloridstimulation steigt der Ausstoß signifikant auf $124,5 \pm 25,5 \text{ U } 10^3/\text{Std.}$ ($2p < 0,05$). Dann folgt in der nächsten Kochsalzperiode ein Abfall auf $96,0 \pm 22,1 \text{ U } 10^3/\text{Std.}$. Schließlich beträgt der Ausstoß in der letzten Stunde der CCK-PZ-Infusion $384,4 \pm 67,7 \text{ U } 10^3/\text{Std.}$. Dieser Wert ist signifikant verschieden vom basalen Lipaseausstoß ($2p < 0,01$) und dem unter Magnesiumchloridgabe ($2p < 0,02$). Auch hier sind die beiden Kochsalzperioden statistisch gleich (Tab. 10, 11 im Anhang, Abb. 12).

Abb. 12 : Verhalten des Lipasestundenausstoßes ($U \times 10^3 / \text{Std.}$)
während der Magnesiumchloridstimulation und der intra-
venösen CCK-PZ-Gabe

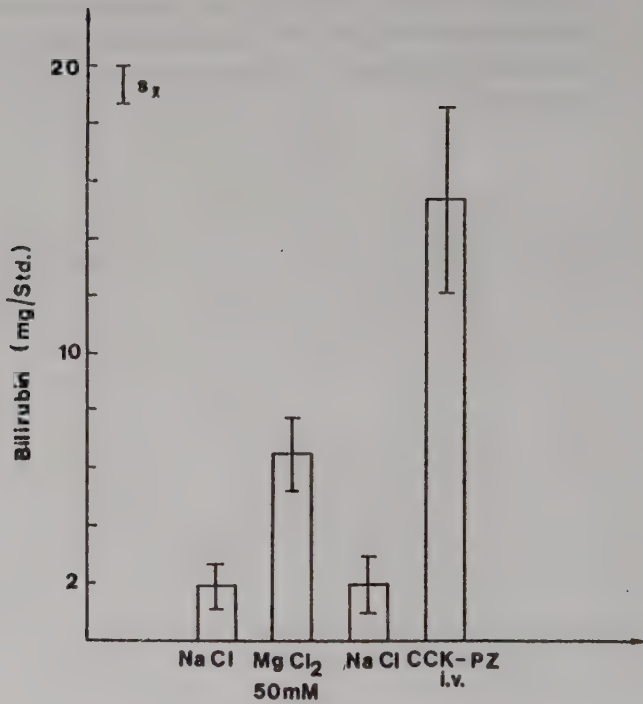


2.3. Bilirubin

Der basale Stundenausstoß von $1,9 \pm 0,82$ mg/Std. ist signifikant niedriger als der unter Magnesiumchlorid von $6,5 \pm 1,29$ mg/Std. ($2p < 0,05$) und als der maximale Ausstoß von $15,4 \pm 3,25$ mg/Std. in der CCK-PZ-Periode ($2p < 0,01$). Außerdem besteht ein signifikanter Unterschied zwischen diesem Wert und dem bei der Magnesiumchloridperfusion ($2p < 0,02$).

In der Kochsalzperiode nach der Magnesiumchloridgabe sinkt der Bilirubinausstoß auf $1,97 \pm 0,95$ mg/Std. und ist statistisch gleich mit dem basalen Stundenausstoß (Tab. 10,11 im Anhang, Abb. 13).

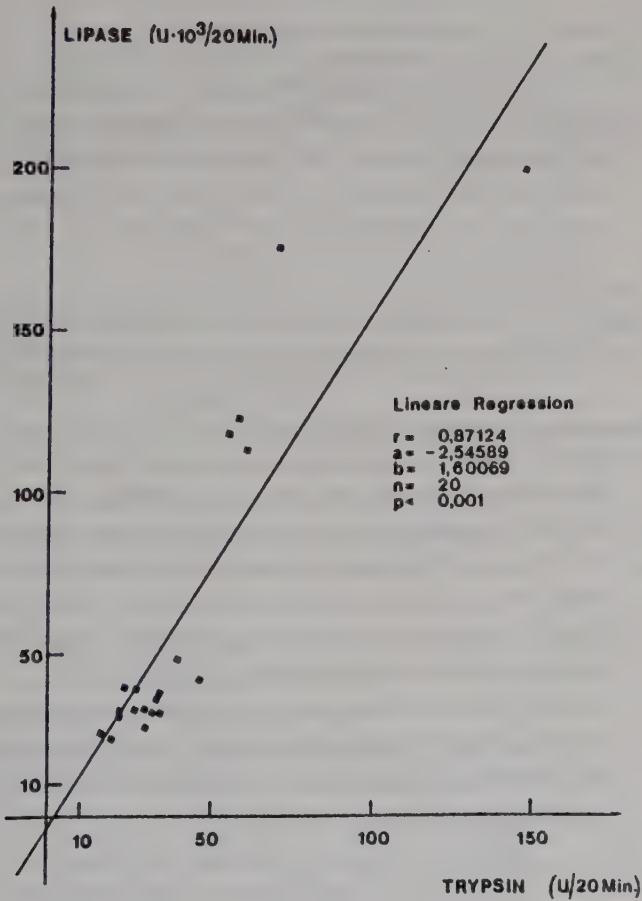
Abb. 13 : Verhalten des Bilirubinstundenausstoßes (mg/Std.)
während der Magnesiumchloridstimulation und der intra-
venösen Gabe von CCK-PZ



3. Korrelation von Trypsin- und Lipaseausstoß

Für den gesamten Test fand sich eine gute Korrelation des Trypsin- und Lipaseausstoßes ($r = 0,8712$, $p < 0,001$) (Abb.14).

Abb. 14 : Korrelation von Trypsin- und Lipaseausstoß



4. Duodenogastrischer Reflux

Der mittlere Volumenreflux des Duodenalperfusats in den Magen betrug $18,1 \% \pm 2,7 \%$. Die geringsten Refluxraten fanden sich in Periode I ($12,7 \% \pm 3,3 \%$) und in Periode IV ($15,4 \% \pm 5,9 \%$), während die Magnesiumchloridperiode (II) und die anschließende Periode III höhere Refluxraten aufweisen. (Tab. 12 im Anhang).

5. Zurückgewonnenes Duodenalperfusat

Es wurden im Durchschnitt $43,45 \% \pm 1,33 \%$ der 200 ml während 20 Minuten perfundierten Lösungen zurückgewonnen. Über die korrigierten Volumina, die mittels der gemessenen ^{14}C -PEG-Konzentration berechnet wurden, gibt Tab. 13 umfassend Auskunft.

6. Verhalten der Serumkonzentrationen von Calcium, Magnesium und Gastrin unter duodenaler Magnesiumchloridperfusion

6.1. Verhalten des Serummagnesiumspiegels (Tab. 14 im Anhang)

Vor Testbeginn wurde ein mittlerer Serummagnesiumspiegel von $1,8 \pm 0,09 \text{ mval/l}$ gemessen, dieser sank nach 80 bzw. 100 Minuten unter der initialen Kochsalzperfusion geringfügig auf $1,72 \pm 0,04 \text{ mval/l}$ bzw. $1,74 \pm 0,09 \text{ mval/l}$ ab, was durch Flüssigkeitsresorption aus dem Magen-Darm-Trakt wegen der Volumengabe erklärbar ist.

Die Perfusion des Duodenums mit 50mmolarer MgCl_2 -Lösung (isoton gemacht durch NaCl-Zugabe) hatte keine Änderung des Serummagnesiumspiegels zur Folge, insbesondere wurde keine Hypermagnesiämie beobachtet.

6.2. Verhalten des Serumcalciumspiegels (Tab. 14 im Anhang)

Auch hier ist ein geringer Abfall der Serumkonzentration unter der primären Kochsalzperiode nach 80 und 100 Minuten gegenüber dem Wert vor Beginn des Testes zu erkennen. Die mittlere Serumcalciumkonzentration während der duodenalen Perfusion mit $MgCl_2$ -Lösung liegt mit 4,76 mval/l gering unter der Konzentration während der Kochsalzgabe (Periode I) mit im Mittel 4,91 mval/l.

6.3. Verhalten des Serumgastrinspiegels (Tab. 14 im Anhang)

Der Serumgastrinspiegel änderte sich während des Testes praktisch nicht, wie aus Tab. 14 ersichtlich ist.

7. Verhalten des Magnesiums im Duodenalsaft

Die ermittelten Magnesium- und Calciumkonzentrationen aus den Duodenalsaftproben sind in den Tab. 15 und 16 (im Anhang) und die daraus errechneten Stundenausstöße in den Tab. 17 und 18 (im Anhang) aufgetragen.

Diese Meßwerte wurden nicht für weitere Auswertungen herangezogen, weil die Magnesiumkonzentration der Fraktion 15 durchgehend über der Magnesiumkonzentration der Fraktion 5 liegt. Es wird daher in Fraktion 15 - im Gegensatz zu den Enzym- und Bilirubinausstößen - der Zustand der Basalsekretion nicht sicher wieder erreicht.

Die Größe des duodenogastrischen Refluxes bei der hier angewandten Perfusionsmethode scheint für dieses Phänomen hauptverantwortlich zu sein. Probanden mit den höchsten Magnesiumkonzentrationen in der Fraktion 15 hatten auch die größten Refluxraten in den Perioden II und / oder III (Tab. 12 im Anhang). In der Tab. 19 (im Anhang) sind die gemessenen pH-Werte des abgesaugten Magensaftes aufgezählt. Sie zeigen keine nennenswerten Änderungen während der Testdauer.

IV. DISKUSSION

In der vorliegenden Arbeit wurde festgestellt, daß intraduodenal perfundiertes Magnesiumchlorid in einer Konzentration von 50 mmol/l sowohl die Gallenblasenkontraktion anregt, als auch eine Freisetzung von Enzymen aus dem exokrinen Pankreas bewirkt.

Dabei lagen alle Anstiege unter $MgCl_2$ -Gabe signifikant über der Basalsekretion ($2p < 0,05$). Im Vergleich mit der maximalen Sekretionsrate bei i.v. Gabe von 0,25 CHA U/kg KG Min. wurden durch $MgCl_2$ etwa eine halbmaximale Enzymsekretion und Gallenentleerung ins Duodenum erzielt. Gegenüber der maximalen Stimulation fanden sich signifikante Unterschiede beim Bilirubinausstoß ($2p < 0,02$) und beim Lipaseausstoß ($2p < 0,02$). Obwohl auch der Trypsinausstoß niedriger lag als unter CCK-PZ-Stimulation, war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant.

Das ungleiche Verhalten der beiden Enzyme in diesem Fall überrascht, weil während der gesamten Versuchsdauer eine gute Korrelation des Trypsin- und Lipaseausstoßes gefunden wurde ($r = 0,8712$) und dieses Ergebnis mit dem anderer Untersucher übereinstimmt (29,43,61,66).

Die Prüfung des Zusammenhanges zwischen der Sekretion beider Enzyme in der $MgCl_2$ -Periode ergab ebenfalls eine gute Korrelation ($r = 0,8804$), während in der CCK-PZ-Periode die beiden Enzyme deutlich schlechter korreliert waren ($r = 0,7829$) und zwar finden sich hier relativ stärkere Lipaseausstöße als Trypsinausstöße. Als mögliche Erklärung muß man einmal in Erwägung ziehen, daß das Trypsin in der CCK-PZ-Periode schneller gealtert sein könnte als in der $MgCl_2$ -Periode, da - bedingt durch die 400-minütige Versuchsdauer - bis zur Enzymaktivitätsbestimmung im Schnitt bis zu vier Stunden vergingen und in Vorversuchen festgestellt wurde, daß $MgCl_2$ in den maßgebenden Konzentrationen einen stabilisierenden Effekt auf die Trypsinaktivität im Duodenalsaft hatte.

Andererseits wird sonst jedoch beschrieben, daß bei Lagerung von Duodenalsaftproben die Trypsinaktivität langsamer abfällt als die Lipaseaktivität (PELOT, D.; GROSSMAN, M.I. 1962 bei Ratten (69) und LEGG, E.F.; SPENCER, A.M. für menschlichen Duodenalsaft (50)).

Ein weiterer Gesichtspunkt ist die Beobachtung von FORELL, M.M. et al. 1965 (26), daß spontaner Gallefluß einen deutlichen Anstieg der Trypsin- und Lipasesekretion bewirkt, wobei der Lipaseanstieg am höchsten ist. Da unter CCK-PZ-Gabe auch in vorliegender Arbeit die höchsten Bilirubinkonzentrationen gemessen wurden, könnte dieses Phänomen auch hier vorliegen.

Schließlich muß - wie bei allen experimentellen Studien dieser Art - die recht große inter- und intraindividuelle Streubreite der biologischen Parameter und der im Verhältnis dazu doch kleine Stichprobenumfang berücksichtigt werden.

In unseren Experimenten führen wir die Dissoziation zwischen Lipase und Trypsin auf den stabilisierenden Einfluß der Magnesiumionen zurück. Die Anwesenheit von Magnesium im Darmlumen verhinderte einen raschen Aktivitätsverlust des Trypsins.

Wir fanden bei unseren Untersuchungen nach intraduodenaler Perfusion mit isoton gemachter 50 mmolarer $MgCl_2$ -Lösung ein gleichzeitiges Ansprechen von Pankreas und Gallenblase, was die Annahme eines hormonalen Mechanismus für diese Wirkung unterstützt. Von den bisher bekannten Hormonkandidaten des Gastrointestinaltraktes ist CCK-PZ der beste Kandidat dafür.

HARVEY, R.F. (33,35) berichtet 1973 über einen radioimmunologisch gemessenen CCK-PZ-Anstieg im Serum nach $MgSO_4$ Ingestion. Das gleiche fanden GRAYBURN, HARVEY et al. (32), die nach oraler Verabreichung von 0,1 g/kg KG $MgSO_4$ in 150 ml Wasser einen CCK-PZ-Anstieg im Serum auf 12,7 ng/ml nach 30 Minuten maßen. Die intraduodenale Verabreichung von 40 ml Olivenöl hatte einen CCK-PZ-Anstieg auf 18,3 ng/ml zur Folge, oral gegebene 5 prozentige Glukose dagegen nur auf 6,6 ng/ml. Damit konnte gezeigt werden, daß $MgSO_4$ vom Darm aus in der Lage ist, endogen CCK-PZ freizusetzen.

Unsere Befunde wurden unabhängig von uns zur gleichen Zeit (44) von SAUNDERS et al. (1976) (78) bestätigt, die eine dosisabhängige Steigerung des Ausstoßes von Trypsin und Gallenfarbstoffen auf intraduodenale $MgSO_4$ -Gabe hin fanden. Im Unterschied zu unserer Studie verwendeten SAUNDERS et al. keine isotonen Salzlösungen.

Weiter läßt sich sagen, daß es sich nach vorliegender Untersuchung um eine lokale intraluminale Wirkung der Magnesiumionen handelt. Einen eindeutigen Hinweis dafür ergibt sich aus der Tatsache, daß MÜLLER, V. (61) bei intravenöser Gabe von Magnorbin^A (5 mg/kg KG Std.) keinen Einfluß auf exokrines Pankreas und Gallenblase fand und auch wir keinen Anstieg der Serummagnesiumkonzentration unter intraduodenaler $MgCl_2$ -Perfusion feststellen konnten.

Die Erkenntnis einer spezifischen Wirkung der Magnesiumionen in physiologischer Konzentration erscheint wesentlich, weil in den meisten anderen Untersuchungen (9,13,16,17,37,52,58,72,78) hypertone $MgSO_4$ -Lösungen geprüft worden sind.

BOYDEN (9) wies schon auf die spezifische Magnesiumwirkung hin, indem er zeigte, daß andere Salzlösungen wie NaCl oder $NaSO_4$ in vergleichbaren Konzentrationen gegenüber $MgCl_2$ und $MgSO_4$ keinen Effekt auf die Gallenblase hatten.

Entsprechend der Arbeit von BÜTTGER et al. (8), die eine Entero-glucagonfreisetzung durch Calcium und Magnesium beschrieben, konnten wir bei unseren Studien für intraduodenal verabreichte Ca- und Mg-Ionen keinen Antagonismus nachweisen. Beide verhalten sich qualitativ gleichartig, Mg-Ionen haben jedoch eine geringere Wirkung.

Dabei entsprechen 50 mmol $MgCl_2$ in ihrer Wirkung etwa 12 mmol $CaCl_2$. HOLTERMÜLLER (43) fand, daß 6 mmol $CaCl_2$ eine geringe Steigerung der Enzymsekretion, aber noch keine Gallenblasenentleerung hervorrief, 12 mmolares $CaCl_2$ stellten einen submaximalen und 25 mmol $CaCl_2$ schließlich einen maximalen Stimulationsreiz dar, verglichen mit der maximalen Sekretionsleistung nach $0,25 \text{ CHA} - U \text{ CCK} - PZ/\text{kg Körpergewicht} \times \text{Min. i.v.}$.

$MgCl_2$ beeinflusst den Serum-Gastrinspiegel nicht, und seine geringe Erhöhung durch intraduodenales $CaCl_2$ führt HOLTERMÜLLER (43) auf dessen intragastrische Wirkung infolge des duodenogastrischen Refluxes zurück.

Während die Effekte intraluminal gegebener Ca^{++} - und Mg^{++} - Ionen also gleichsinnig sind, zeigen sich nach parenteraler Applikation Unterschiede. Hypercalciämie stimuliert das Pankreas, aber nicht die Gallenblase und verursacht zu - sätzlich einen Gastrinanstieg (31,57). Eine Hypermagnesiämie hat dagegen keinen Einfluß auf Pankreas und Gallenblase, hemmt aber die Magensekretion (61). Während eine Hypercalciämie potenzierend auf die exogene CCK - PZ - Stimulation wirkt (57), liegen für Magnesium noch keine Untersuchungen hierüber vor. Magnesiumchlorid läßt sich also ähnlich wie andere natürliche Bestandteile der menschlichen Nahrung als physiologischer Stimulus für die CCK - PZ - Freisetzung einordnen. Die Stärke des Stimulationsreizes im Vergleich zur maximalen Sekretion unter exogener CCK - PZ - Gabe ist halbmaximal und in seiner Größenordnung vergleichbar mit der eines Aminosäurengemisches. GO et al. 1970 (30) und ERTAN et al. 1971 (23) beschreiben die Stimulation von Pankreas und Gallenblase auf die kontinuierliche Verabreichung eines Aminosäurengemisches ins Duodenum (GO) bzw. Jejunum (ERTAN). Die potentesten Stimulantien stellen Calcium und Fettsäureemulsionen dar (HOLTERMÜLLER (42,43), MALAGELADA (56)).

Diese Untersuchungen zeigen, daß Gallenblase und Pankreas nach intraduodenaler Magnesium-Perfusion zur Sekretion angeregt werden. Das gleichzeitige Ansprechen beider Organe ist vereinbar mit einer Freisetzung von CCK-PZ aus der Darmschleimhaut, das die Gallenblasen-Kontraktion und Pankreassekretion auslöst, wobei jedoch zusätzliche nervale Mechanismen nicht ausgeschlossen werden können.

MAKHOLOUF(54) bietet ein Model für das Zusammenwirken dieser Faktoren an, wonach im Verdauungstrakt Wechselwirkungen hormon-hormonaler und hormonal - nervaler Überträger die Regel sind.

Der Verdauungsprozeß wird durch die Nahrung selbst eingeleitet und von einem lokalen Abschnitt des neuroendokrinen Systems integriert. Dessen hervorstechendes Merkmal ist, daß Stimuli für Hormonfreisetzung und Nervenaktivierung im Lumen durch die mechanischen und chemischen Eigenheiten der Nahrung und der Verdauungssekrete entstehen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde an 12 gesunden Testpersonen (9 Männer und 3 Frauen) mit einem Durchschnittsalter von 33,75 Jahren (20 bis 53 Jahre) die Wirkung von intraduodenal verabreichtem Magnesiumchlorid (50 mmol/l) auf die Sekretion des exokrinen Pankreas und die Gallenblasenentleerung untersucht. Die Lösung, welche durch Kochsalzzugabe isoton gemacht war, wurde mit einer Geschwindigkeit von 10 ml/Min. kontinuierlich ins Duodenum perfundiert. Als Parameter der Wirkung auf die Pankreasfunktion dienten die Stundenausstöße an Trypsin und Lipase. Der Einfluß auf die Gallenblasenentleerung wurde über den Bilirubinausstoß pro Stunde bestimmt.

Als Basalsekretion wurden Bilirubin, Trypsin und Lipase unter kontinuierlicher intraduodener Perfusion mit isotoner Kochsalzlösung bestimmt. Die maximale Stimulation der Pankreassekretion und der Gallenblasenentleerung erfolgte durch i.v. Infusion von 0,25 CHA - U Cholezystokinin - Pankreozymin (= CCK-PZ) /kg KG Min. während gleichzeitiger intraduodener Kochsalzperfusion.

Gegenüber der Basalsekretion bewirkte die Magnesiumchloridperfusion einen signifikanten Anstieg aller Parameter ($2p < 0,05$). Diese Stimulation war halbmaximal im Vergleich mit der durch exogen zugeführtes CCK-PZ hervorgerufenen. Die Werte unter CCK-PZ sind für Lipase und Bilirubin signifikant höher als in der $MgCl_2$ - Periode ($2p < 0,02$). Die Trypsinwerte nach CCK-PZ sind zwar auch deutlich höher als unter $MgCl_2$, ohne daß jedoch eine statistische Signifikanz vorliegt. Die Serumcalcium- und Serummagnesiumkonzentrationen blieben während der gesamten Versuchsdauer unverändert, ebenso die Serumgastrinkonzentration. Somit hat intraduodenales Magnesium auf Pankreas und Gallenblase eine gleichsinnige, wenn auch geringere Wirkung wie intraduodenales Calcium (50 mmol $MgCl_2$ entsprechen in ihrer Wirkung 12 mmol $CaCl_2$). Es scheint, daß dem mit der Nahrung zugeführten Magnesium eine physiologische Wirkung bei der Regulation der menschlichen Verdauung zukommt. Am wahrscheinlichsten ist dabei eine endogene Freisetzung von CCK-PZ aus Zellen der Dünndarmschleimhaut. Ein lokaler nervaler Mechanismus ist zumindestens zusätzlich ebenfalls möglich.

VI. ANHANG

Tab. 3 : Bilirubin - Standardkurve (Doppelbestimmungen)

Bilirubin (μg)	$\Delta \bar{E}$	$s_{\Delta E}$	VK (%)	
0	0	0,0042	0	$\overline{VK} = 1,74$
10	0,148	0,0042	2,87	$s_{VK} = 1,69$
20	0,321	0,0049	1,54	$s_{\overline{VK}} = 0,76$
30	0,478	0,0191	3,99	
40	0,666	0,0021	0,32	

Tab. 4 : Trypsin - Standardkurve (Dreifachmessungen)

Trypsin (μg)	$\Delta \bar{E}$	$s_{\Delta E}$	VK (%)	
1,014	0,073	0,011	14,96	$\overline{VK} = 4,96$
2,028	0,106	0,011	10,20	$s_{VK} = 4,35$
3,042	0,185	0,005	2,77	$s_{\overline{VK}} = 1,38$
4,056	0,257	0,016	6,19	
5,07	0,292	0,009	3,29	
6,084	0,370	0,007	3,33	
7,098	0,407	0,008	1,88	
8,112	0,476	0,011	2,30	
9,126	0,527	0,006	1,61	
10,14	0,592	0,018	3,10	

Tabelle 5 : Reaktionskinetik von Trypsin (Dreifachmessungen)

2,182 µg Trypsin				21,82 µg Trypsin			
Zeit (Min.)	$\Delta \bar{E}$	$s_{\Delta E}$	VK (%)	$\Delta \bar{E}$	$s_{\Delta E}$	VK (%)	
2	0,06	0,005	8,44	0,219	0,018	12,9	
4	0,116	0,005	4,44	0,411	0,026	6,0	
6	0,172	0,008	4,45	0,585	0,035	5,7	
8	0,226	0,009	3,97	0,781	0,035	4,5	
10	0,280	0,013	4,64	0,927	0,034	3,6	
12	0,333	0,016	4,68	1,098	0,020	3,2	
14	0,385	0,018	4,64	1,239	0,025	3,4	
15	0,413	0,023	5,45	1,320	0,025	3,2	
$\overline{VK} = 5,09$				$\overline{VK} = 5,31$			
$s_{VK} = 1,41$				$s_{VK} = 3,26$			
$s_{\overline{VK}} = 0,5$				$s_{\overline{VK}} = 1,15$			

Tabelle 6 : Trypsinbestimmung in Duodenalsaftverdünnungen
(Dreifachmessungen)

Verdünnung	$\Delta \bar{E}$	$s_{\Delta E}$	VK(%)	Trypsin (mU/ml)
1 : 10	0,419	0,007	1,59	338,6
1 : 20	0,212	0,005	2,08	342,6
1 : 40	0,098	0,002	5,04	317,1
1 : 50	0,082	0,007	8,22	331,3
1 : 100	0,047	0,002	4,88	379,8

Mittlere Trypsinaktivität ($\bar{x}$)

$$\bar{x} = 341,88 \text{ mU/ml}$$

Standardabweichung

$$s_x = 23,32 \text{ mU/ml}$$

$$s_{\bar{x}} = 10,43 \text{ mU/ml}$$

Tabelle 7: Trypsin-Ausstoß (U/20 Min.) im Duodenalsaft

a: mit a gekennzeichnete Einzelwerte liegen mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert dieser Fraktion und wurden für die Berechnung der Mittelwerte und der Stundenausstoße nicht berücksichtigt

Stimulation Periode	NaCl (I)			MgCl ₂ (II)			NaCl (III)					CaCl ₂ (IV)								
Fraktion	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1 D.H.	20,3	39,7	6,9	3,7	10,5											30,4	38	75	72,9	30,7
2 F.M.	27,7	19	6,1	2,9	2,4											71,1	58,9	38,9	26,4	21,2
3 P.F.	75,8	31,5	86,7	188,8	8,9	13,6	22,3	29,4	60,8	191,7 ^a	34,5	Ø	0,29	20	5,5	1530 ^a	483,8 ^a	65,2	64,3	34,7
4 K.U.	17,1	96,4	54,6	10	53,9	42,4	7,2	12,8	42,4	101,4	57,6	47,5	28,4	16,9	38,2	119,8	103,8	79,7	72,5	57
5 F.G.	3	2,6	17,8	20	12,2	4,9	49,1	23,8	32,6	7,8	7,7	9,9	Ø	1,3	0,3	88,6	51,2	46,7	52,7	42,7
6 P.A.	39	43,5	16,3	7,5	11,2	13,9	23,8	49,2	30,1	19,4	37	22,5	29,3	16,5						
7 S.E.	26,5	10,1	1,3	1,5	2,7	3,0	11,1	25,5	28,4	27,1	11	30,6	4,7	1,5	0,75	39	36,1	43	36,4	24,3
8 R.R.	5,9	27,4	12,7	5,6	30,8	25,1	20,4	11,8	18,8	-	18,1	20,7	20,6	20,7	20,6	79	53,7	18,7	15,2	11,8
9 G.-	81,2	26	1,9	4	3,6	8,2	19,1	49,4	24,3	54,8	43	72,5	48,7	35,4	5,2	76,8	48,4	43,9	47	
10 E.M.	52,5	34,2	42,9	54,2	40,4	37	34,8	44,5	47,3	41,6	65	42,6	41,4	36,2	15,3	96,7	58,2	52,9	65	80,9
11 M.P.	118,1	44,2	4,8	24,2	19,4	32,9	23,7	36,9	50,7	81	41,5	50,2	49,3	49,9	55,3	152,8	62	60	32,6	177,2
12 H.R.	12,2	9,5	34,7	31,8	1,5	1,6	9,2	18,4	30,7	38,6	22,5	35,5	55,3	27	13,3	719	89,1	86,7	100,6	122,4
$\bar{x}$	39,9	32,0	23,9	29,5	16,5	18,3	22,1	30,2	36,6	46,5	33,8	33,2	27,8	22,5	17,2	147,3	59,9	55,5	57,8	60,3
s_x	35,4	24,4	26,2	52,5	16,8	15,0	12,6	14,2	13,2	31,6	19,1	21,2	21	15,2	18,6	204	21,3	20,1	25,3	52,7
$s_{\bar{x}}$	10,2	7,1	7,6	15,2	4,8	4,7	4,0	4,5	4,2	11,2	6,0	6,7	6,6	4,8	6,2	64,5	6,7	6,1	7,6	16,7

Tabelle 8: Lipaseausstoß im Duodenalsaft ($U \cdot 10^3/20 \text{ Min}$)

Stimulation	NaCl (I)			MgCl ₂ (II)					NaCl (III)					CCl ₄ (IV)						
Fraktion	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1 D.H.	25,9	30,1	33,5	60,4	40,9											114,3	68,4	75,6	78,9	54,8
2 F.M.	8,3	3,6	10	6,4	4,3											99,3	69,8	55,4	70	49,9
3 P.F.	63,7	54,1	112,5	77,6	16,0	12,6	77	5,1	7,9	22	7,2	3,6	25,1	21,2	37,6	280 ¹	3193 ²	197	181	198,8
4 K.U.	71,9	16	88,1	18	42,4	17,6	8,5	11,1	44,7	50,6	33,1	37,1	22	26,2	46,7	139,4	113,1	106,5	104,8	89,8
5 F.G.	8,2	7,8	22,3	25,1	28	14,7	33,4	14	21,2	9,8	8,4	9,6	4,5	2,2	2	130	117,6	111,4	123,2	85
6 P.A.	61,9	68,1	20,4	11,7	17,2	20,3	27,7	56,5	41,7	32,8	62,3	26,3	45,2	25,5						
7 S.E.	9,7	3	2,3	3,3	4,3	6,3	8,6	18,4	13,9	8,2	16,7	19,6	5,5	3,5	5,8	55,9	46	54,9	49,8	30,4
8 R.R.	20,2	30,9	20	7,9	31,4	44,2	30,4	23,4	34,8		33,8	36	41,9	38,1	38,8	459,7	583,4	340,4	286,1	215,2
9 G.-	60,2	22,6	1,8	6,3	5,9	14,8	20,6	46,2	24,5	52,6	22,4	42,2	41,4	28,5	6,7	79,6	59,5	69,2	84,5	
10 E.M.	75,2	53,8	55,7	64,7	54,8	52,2	41,7	25,5	29	78,6	106,1	81,8	66,1	67,7	64,7	183,7	116,4	67,7	134,9	167,2
11 M.P.	150,4	69,5	68,8	72,6	47,2	52,4	47,9	54,1	63,6	89,2	54,8	61,1	57,7	65,4	66,5	651,7	477,3	435,3	631,8	1284 ³
12 H.R.	29,8	25,1	44,6	43,4	12,4	5	13,2	21,4	38,2	37,5	37,9	44,5	79,5	36,2	25,8	89,8	101,7	105,8	110,7	126,7
$\bar{x}$	48,8	32,1	40,0	33,1	25,4	24,0	30,9	27,6	32,0	42,4	38,3	36,2	40,4	31,5	32,7	200,3	175,3	118,4	122,4	113,1
s_x	41,1	23,9	35,1	28,8	17,9	16,4	21	18,2	16,3	28,4	30,0	23,4	25,9	22	24,5	195,8	190,5	88,6	71,2	67,5
s_x	11,9	6,9	10,1	8,3	5,2	5,8	6,6	5,8	5,2	9,5	9,5	7,4	8,6	6,9	8,2	61,9	60,2	28	23,7	22,5

a: mit a gekennzeichnete Einzelwerte liegen mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert dieser Fraktion und wurden für die Berechnung der Mittelwerte und der Sundenaustritte nicht berücksichtigt.

Tabelle 9 : Billrubin-Ausstoß im Duodenalsaft (mg/20 Min)

Stimulation Periode	NaCl (I)			MgCl ₂ (II)			NaCl (III)					CCK-PZ(IV)								
Fraktion	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
1 D.H.	2,9	Ø	Ø	Ø	Ø															
2 F.M.	2,5	2,2	0,9	0,9	0,38															
3 P.F.	4	0,7	8,5	1,6	Ø	Ø	Ø	0,9	2,5	3,1	1,1	0,3	Ø	0,8	6,4 ^a	2,6	1,9	2,1	3	1,3
4 K.U.	0,7	7,5	5,1	0,4	2,9	1,4	0,02	0,5	2	3	2,5	2,5	0,7	0,6	3	25,3 ^a	47,1 ^a	2,4	1,8	1,5
5 F.G.	0,3	0,1	1,6	1,7	0,76	0,3	2,7	1,1	1,5	0,3	0,5	0,5	Ø	Ø	Ø	16,4	4,6	2,2	1,6	1,5
6 P.A.	0,6	0,5	0,8	0,4	0,36	1,1	1,3	1,3	1	0,5	1,2	1,1	2,8	0,9		9,3	5,8	1,8	1,9	1,3
7 S.E.	0,1	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	2,3	4,8	6,0	1,6	2,3	3,4	0,2	0,003	0,2	9,2	4,8	2,8	1,4	0,6
8 R.R.	0,5	3,3	1,2	0,9	6,3 ^a	3,5	0,9	0,5	0,9		1,1	2	2,4	2,5	1,9	23,7	9,8	1,8	0,8	0,7
9 G.-	0,3	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	0,2	0,62	0,43	0,75	0,4	0,6	0,8	0,5	Ø	2,7	0,85	0,55	0,3	
10 E.M.	1,8	0,6	0,6	3,3	0,83	0,35	0,6	0,35	0,4	0,34	1,4	1,4	0,9	0,5	0,01	3,36	1,16	0,41	0,4	0,8
11 M.P.	8,3	1,9	0,2	1,9	1,6	1,6	0,8	2,8	2,6	4,4	2,5	2,9	2,6	2,5	1,9	10	1,7	1,9	2,4	7,4
12 H.R.	0,2	0,2	0,5	1	Ø	Ø	Ø	0,64	4,86	4,7	1,5	3	1,1	1,3	0,3	12,0	9,92	3,48	3,8	4,6
$\bar{x}$	1,85	1,42	1,62	1,0	0,62	0,83	0,88	1,35	2,22	2,63	1,45	1,77	1,15	0,96	0,91	9,44	4,19	1,82	1,65	2,09
s_x	2,4	2,2	2,6	1,0	0,91	1,1	0,96	1,40	1,88	2,68	0,76	1,14	1,07	0,9	1,18	6,72	3,45	0,97	1,1	2,19
s_x^2	0,7	0,6	0,7	0,3	0,27	0,36	0,30	0,44	0,59	0,89	0,24	0,36	0,34	0,28	0,42	2,13	1,09	0,29	0,33	0,69

a: mit a gekennzeichnete Einzelwerte liegen mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert dieser Fraktion und wurden für die Berechnung der Mittelwerte und der Stundenauslässe nicht berücksichtigt.

Tabelle II : Ergebnisse des gepaarten t-Testes

Vergleich zwischen	Trysin		Lipase		Bilirubin	
	n	Ergebnis	n	Ergebnis	n	Ergebnis
NaCl (I) und NaCl (III)	10	ns	10	ns	8	ns
NaCl(I) und $MgCl_2$ (II)	9	$s(2p < 0,05)$	10	$s(2p < 0,05)$	9	$s(2p < 0,05)$
NaCl(I) und CCK (IV)	11	$s(2p < 0,01)$	10	$s(2p < 0,01)$	9	$s(2p < 0,01)$
$MgCl_2$ (II) und CCK (IV)	8	ns	8	$s(2p < 0,02)$	8	$s(2p < 0,02)$

n : Anzahl der Wertepaare

ns: nicht signifikant

s ($2p < \dots$): signifikant bei $2p < \dots$

Tabelle 12 : Refluxgrößen (% des perfundierten Volumens)

Periode Proband	M_1	M_2	M_3	M_4
1 D.H.	2,2			4,5
2 F.M.	2,9			0,5
3 P.F.	24,4	16,9	15,3	5,0
4 K.U.	0,5	0,6	0,1	0,4
5 F.G.	2,7	2,8	43,7	1,1
6 P.A.	15,8	17,7	58,6	
7 S.E.	15,8	21,1	10,4	1,0
8 R.R.	4,2	24,6	1,7	13,1
9 G.-	6,5	5,1	4,6	10,6
10 E.M.	14,1	32,9	34,2	48,9
11 M.P.	30,8	23,0	27,9	33,0
12 H.R.	32,5	55,7	60,3	51,0
$\bar{x}$	12,7	20,0	25,7	15,4
s_x	11,5	16,3	22,9	19,5
$s_{\bar{x}}$	3,3	5,1	7,2	5,9
$\bar{x}_{Ges.} = 18,1\%$	$s_x = 17,9$	$s_{\bar{x}} = 2,7$		

Tabelle 13 : Korrigierte Volumina des zurückgewonnenen Duodenalperfusats (ml/20 Min.)

Stimulation Periode	NaCl (I)										MgCl ₂ (II)										NaCl (III)										CCK (IV)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20		
Fraktion																																										
1 D.H.	358	172	187	195	203																																					
2 F.M.	289	245	209	211	218																																					
3 P.F.	299	209	401	592	254	198	230	245	328	632	270	213	210	264	476																											
4 K.U.	450	291	307	205	320	250	211	218	247	302	267	254	236	219	255																											
5 F.G.	227	185	228	238	212	214	265	252	258	234	235	277	394	247	196																											
6 P.A.	218	217	216	191	197	219	234	247	244	228	230	205	196	176																												
7 S.E.	285	208	200	206	209	206	216	231	273	217	233	240	196	181	186																											
8 R.R.	210	258	220	211	262	249	234	223	222		225	236	228	238	228																											
9 G.-	286	269	213	253	185	190	114	246	229	242	233	313	259	285	193	249	253																									
10 E.M.	268	240	273	323	328	318	289	255	250	263	290	251	243	272	252	353	310	297	355	381																						
11 M.P.	395	292	231	200	193	252	225	254	254	324	313	339	329	325	316	383	316	287	320	552																						
12 H.R.	267	214	229	388	208	203	233	244	293	246	242	238	252	222	229	272	333	302	353	406																						
$\bar{x}$	296	233	243	268	232	230	225	242	260	299	254	257	254	243	233	308	280	272	288	299																						
s_x	72,3	39,1	59,4	118,2	48,5	38,4	45,4	13,0	20,7	129,8	29,8	42,2	62,4	46,1	90,8	58,9	43,4	37,8	46,5	118,1																						
$s^2_{\bar{x}}$	20,9	11,3	17,1	34,1	14,0	12,2	14,4	4,1	6,6	43,3	9,4	13,3	19,7	14,6	30,3	18,6	13,7	11,4	14,0	37,5																						

a : mit a gekennzeichnete Einzelwerte liegen mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert dieser Fraktion und wurden für die Berechnung der Mittelwerte nicht berücksichtigt.

Tabelle 14: Serumkonzentration von Magnesium, Calcium und Gastrin

Patient	OMin.	(Mg) In (m Val/l)			(Ca) in (m Val/l)			MgCl ₂ 80' 2 100' 2	O'	Gastrin (pg)			MgCl ₂ 80' 2 100' 2
		NaCl 80' 100' 20' 2	MgCl ₂ 80' 2 100' 2	MgCl ₂ 1,70	O' 4,47	NaCl 80' 100' 20' 2	NaCl 80' 20' 2 80' 2			MgCl ₂ 80' 2 100' 2	O' 34	NaCl 80' 100' 20' 2	
4 K.U.	1,55			1,70	4,47			4,69	34			41	
5 F.G.	1,83	1,79	1,69	1,53	4,92	4,74	4,44	4,17	39	50	56	42	
6 P.A.	2,4	1,78	1,76	1,71	6,19	4,57	4,71	4,59					
7 S.E.	1,81	1,79	1,77	1,91	5,48	5,2	5,06	5,28	34	43	38	45	
8 R.R.	1,56	1,68	1,64	1,51	4,78	5,13	4,81	4,94	43	47	58	52	
9 G.-	1,55	1,58	1,59	1,73	4,56	4,64	4,69	4,64	41	46	46	43	
10 E.M.	1,95	1,81	2,25	1,82	5,77	4,82	6,12	4,87	101	78	66	73	
11 M.P.	1,93	1,72	1,71	1,76	5,14	4,71	4,7	4,81	51	48	47	45	
12 H.R.	1,62	1,49	1,58	1,56	5,06	4,76	5,04	4,91	40	52	41	42	
$\bar{x}$	1,8	1,72	1,74	1,73	5,15	4,84	4,98	4,84	49,4	53,5	51	52,2	
s_x	0,27	0,09	0,24	0,1	0,56	0,26	0,51	0,25	21,2	13,1	8,3	13,9	
$s_{\bar{x}}$	0,09	0,04	0,09	0,04	0,19	0,1	0,19	0,09	7,1	5,4	2,9	4,9	

Tabelle 15: Magnesiumkonzentrationen im Duodenalsaft (mval/l)

Stimulation (Periode)	NaCl (Per. I)	Magnesiumchlorid (Periode II)					NaCl (Periode III)					CCK-PZ i.v. (Periode IV)				
		6	7	8	9	10	11	12	15	16	17	18	19	20		
Fraktion	4	5														
Proband																
3	P.F.	0,29	0,18	25,3	27,7	27,9	28,3	28,2	19,3	3,52	0,37	0,79	0,39	0,22	0,25	0,19
4	K.U.	0,12	0,42	24,3	28,4	27,4	27	28,7	25,5	1,45	0,48	0,97	0,35	0,30	0,31	0,21
5	F.G.	0,4	0,16	23	26,7	26,7	27,1	27,3	28,3	8,81	0,64	1,12	0,43	0,30	0,28	0,21
6	P.A.	0,09	0,17	20,9	44,2	24,2	44,2	45,2	19,6	3,23						
7	S.E.	0,05	0,12	12,1	26,8	26,8	26,6	27,1	25,2	6,94	0,31	1,04	0,59	0,32	0,26	0,18
8	R.R.	0,08	0,59	25,6	49,2	27,9	27,6	27,4	25,9	1,60		1,49	0,77	0,47	0,38	0,22
9	G.-	0,24	0,06	4,23	21,4	38,6	21,1	20,0	18,5	2,87	0,26	0,62	0,23	0,22	0,35	
10	E.M.	0,49	0,30	23,3	27,5	27,9	26,5	27,1	23,6	1,09	0,26	0,66	0,27	0,22	0,23	0,26
11	M.P.	0,15	0,22	15,0	40,2	20,3	39,2	20,4	19,1	1,41	0,35	0,33	0,27	0,24	0,56	0,23
12	H.R.	0,24	0,06	11,5	21,7	19,9	19,8	20,0	12,5	1,44	0,45	0,84	0,45	0,46	0,41	0,31
$\bar{x}$		0,22	0,23	18,6	21,4	26,8	28,7	27,0	21,5	3,24	0,39	0,86	0,42	0,31	0,34	0,23
s_x		0,15	0,17	7,38	9,63	5,17	7,49	7,20	4,38	2,63	0,13	0,33	0,17	0,10	0,10	0,04
$s_{\bar{x}}$		0,05	0,05	2,33	3,04	1,63	2,34	2,28	1,38	0,83	0,06	0,11	0,06	0,03	0,03	0,01

Tabelle 16: Calciumkonzentrationen im Duodenalsaft (mval/l)

Stimulation (Periode)	NaCl (Per. I)		Magnesiumchlorid (Periode II)					NaCl (Per. III)				CCK-PZ i.v. (Periode IV)			
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	16	17	18	19	20
Fraktion															
Proband															
3 P.F.	0,32	0,32	0,38	0,37	0,49	0,49	0,61	0,48	0,24	0,17	0,32	0,49	0,24	0,25	0,28
4 K.U.	0,28	0,67	0,45	0,26	0,28	0,44	0,75	0,51	0,29	0,36	0,25	0,20	0,21	0,22	0,18
5 F.G.	0,26	0,43	0,38	0,94	0,62	0,63	0,36	0,46	0,48	0,15	0,41	0,25	0,25	0,25	0,22
6 P.A.	0,19	0,23	0,38	0,73	0,47	0,57	0,37	0,65	0,32						
7 S.E.	0,16	0,38	0,28	0,55	0,87	1,11	0,42	0,68	0,46	0,24	0,46	0,23	0,32	0,37	0,34
8 R.R.	0,21	0,27	0,64	0,06	0,34	0,40	0,40	0,24	0,19		0,33	0,24	0,16	0,19	0,18
9 G.-	0,19	0,15	0,21	0,43	0,37	0,26	0,32	0,25	0,17	0,16	0,21	0,14	0,16	0,19	
10 E.M.	0,29	0,32	0,41	0,47	0,36	0,45	0,44	0,53	0,26	0,23	0,32	0,22	0,25	0,37	0,38
11 M.P.	0,18	0,20	0,39	0,34	0,38	0,66	0,47	0,43	0,25	0,20	0,22	0,30	0,28	0,33	0,40
12 H.R.	0,31	0,21	0,31	0,35	0,36	0,43	0,50	0,35	0,34	0,25	0,29	0,18	0,30	0,31	0,31
$\bar{x}$	0,24	0,32	0,38	0,45	0,45	0,54	0,46	0,46	0,30	0,22	0,31	0,25	0,24	0,28	0,29
s_x	0,06	0,15	0,11	0,25	0,18	0,23	0,13	0,15	0,10	0,07	0,08	0,10	0,06	0,07	0,09
s_x^2	0,02	0,05	0,04	0,08	0,06	0,07	0,04	0,05	0,03	0,02	0,03	0,03	0,02	0,02	0,03

Tabelle 17 : Ca - Ausstoß im Duodenalsaft (mval/20 Min)

Stimulation	NaCl (I)			MgCl ₂ (II)			NaCl (III)			CCK (IV)				
Fraktion	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	16	17	18	20
3 P.F.	0,18	0,08	0,08	0,09	0,12	0,16	0,29	0,13	0,05	0,08	0,81	0,53	0,08	0,09
4 K.U.	0,05	0,21	0,11	0,05	0,06	0,11	0,23	0,14	0,07	0,09	0,08	0,06	0,06	0,04
5 F.G.	0,06	0,09	0,08	0,25	0,16	0,16	0,08	0,11	0,13	0,03	0,13	0,08	0,06	0,06
6 P.A.	0,04	0,05	0,08	0,17	0,12	0,14	0,08	0,15	0,07	-	-	-	-	-
7 S.E.	0,03	0,08	0,06	0,12	0,20	0,30	0,09	0,16	0,11	0,04	0,10	0,05	0,08	0,05
8 R.R.	0,04	0,07	0,16	0,01	0,08	0,09	-	0,05	0,04	-	0,12	0,06	0,04	0,04
9 G.-	0,05	0,02	0,04	0,05	0,09	0,06	0,08	0,06	0,05	0,03	0,05	0,03	0,04	0,05
10 E.M.	0,09	0,10	0,13	0,14	0,09	0,11	0,12	0,15	0,07	0,06	0,11	0,06	0,07	0,13
11 M.P.	0,03	0,04	0,10	0,08	0,10	0,17	0,15	0,13	0,08	0,06	0,08	0,09	0,08	0,10
12 H.R.	0,12	0,04	0,06	0,08	0,09	0,13	0,12	0,08	0,08	0,06	0,09	0,08	0,07	0,09

$\bar{x}$	0,07	0,08	0,09	0,10	0,11	0,14	0,15	0,12	0,08	0,05	0,10	0,06	0,06	0,08
s_x	0,05	0,05	0,04	0,07	0,04	0,06	0,1	0,04	0,03	0,02	0,03	0,02	0,02	0,03
$s_{\bar{x}}$	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01	0,02	0,03	0,01	0,009	0,008	0,009	0,006	0,005	0,009

a : mit a gekennzeichnete Einzelwerte liegen mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert dieser Fraktion und wurden für die Berechnung der Mittelwerte nicht berücksichtigt.

Tabelle 18: Mg-Ausstoß / 20 Min im Duodenalsaft (mval/20 Min)

Stimulation	NaCl(I)			MgCl ₂ (II)			NaCl(III)					CCl ₄ (IV)				
Fraktion	4	5	6	7	8	9	10	11	12	15	16	17	18	19	20	20
3 P.F.	0,17	0,04	5,10	6,34	6,84	9,27	17,84	5,37	0,75	0,18	2,0 ^a	0,42 ^a	0,07	0,08	0,05	0,05
4 K.U.	0,02	0,13	6,07	5,98	5,98	6,66	8,06	6,53	0,37	0,12	0,28	0,10	0,09	0,08	0,05	0,05
5 F.G.	0,09	0,03	4,92	7,07	6,73	7,0	6,39	6,17	2,44	0,13	0,36	0,13	0,08	0,08	0,06	0,06
6 P.A.	0,02	0,03	4,57	10,34	5,98	10,78	10,31	4,51	0,66	-	-	-	-	-	-	-
7 S.E.	0,01	0,03	2,49	5,78	6,19	7,25	5,87	5,88	1,67	0,06	0,23	0,13	0,08	0,05	0,03	0,03
8 R.R.	0,01	0,15	6,37	11,51	6,22	6,14	-	5,83	0,38	-	0,53	0,21	0,12	0,1	0,05	0,05
9 G.-	0,06	0,01	0,8	2,44	9,5	4,83	4,85	4,32	0,90	0,05	0,17	0,06	0,05	0,09	-	-
10 E.M.	0,15	0,09	7,42	7,94	7,1	6,64	7,14	6,85	0,27	0,07	0,23	0,08	0,06	0,08	0,1	0,1
11 M.P.	0,03	0,04	3,4	3,22	5,16	9,96	6,59	5,98	0,48	0,10	0,12	0,08	0,06	0,17	0,12	0,12
12 H.R.	0,09	0,01	2,34	5,07	4,85	5,79	2,47	3,01	0,34	0,10	0,22	0,15	0,13	0,14	0,12	0,12
x	0,07	0,06	4,35	6,57	6,46	7,43	7,72	5,45	0,83	0,10	0,27	0,12	0,08	0,1	0,07	0,07
s	0,06	0,05	2,07	2,83	1,28	1,93	4,36	1,17	0,70	0,04	0,13	0,05	0,03	0,04	0,04	0,04
s _x	0,02	0,02	0,65	0,9	0,40	0,61	1,45	0,37	0,22	0,02	0,05	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01

a: mit a gekennzeichnete Einzelwerte liegen mehr als zwei Standardabweichungen über dem Mittelwert dieser Fraktion und wurden für die Berechnung der Mittelwerte nicht berücksichtigt.

Tabelle 19: pH im Magensaft

		M ₁	M ₂	M ₃	M ₄
1	D.H.	2,4			2,0
2	F.M.	2,1			2,7
3	P.F.	2,5	2,5	2,5	5,0
4	K.U.	1,5	1,3	1,3	1,4
5	F.G.	2,0	2,0	2,4	3,1
6	P.A.	6,9	7,0	7,2	-
7	S.E.	2,4	2,4	2,1	2,0
8	R.R.	1,8	1,7	1,5	6,5
9	G.-	2,1	1,6	2,4	2,1
10	E.M.	6,5	7,1	7,2	6,1
11	M.P.	1,9	1,6	1,7	1,7
12	H.R.	2,1	2,2	2,1	2,4
$\bar{x}$		2,08	1,91	2,0	2,89

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BARRERAS, R.F. Effects of induced hypercalcemia on
et al. human gastric secretion.
Gastroenterology 52, 670 - 675, 1967
2. BARRERAS, R.F. Acid secretion after calcium carbonate in
patients with duodenal ulcer.
New Engl J Med 282, 1402 - 1405, 1970
3. BARRERAS, R.F. Calcium and gastric secretion.
Gastroenterology 64, 1168 - 1184, 1973
4. BECKER, E.L. The effect of Ca^{2+} and Mg^{2+} on the chemo-
et al. tactic responsiveness and spontaneous motility of
rabbit polymorphonuclear leukocytes.
Z. Immunitätsforschung 143, 466 - 476, 1972
5. BECKER, H.D. Der Einfluß des Calciums auf den Serum-
et al. gastrinspiegel und die Magensekretion beim
Menschen.
Klin. Wschr. 52, 433 - 436, 1974
6. BENNET, L.L. Calcium - magnesium - antagonism in insu-
et al. lin secretion by the perfused rat pancreas.
Endocrinology 85, 594 - 596, 1969
7. BERGMAYER, H.U. Methoden der enzymatischen Analyse I
et al. Verlag Chemie, 1970
8. BÖTTGER, J., The effect of calcium and other salts upon
FALOONA, G.A., the release of glucagon-like immunoreactivity
UNGER, R.H. from the gut.
J Clin Invest 51, 831 - 836, 1972
9. BOYDEN, E.A. Reaction of gallbladder to stimulation of
et al. gastrointestinal tract.
Amer. J. Physiol. 92, 287 - 301, 1930
10. BUDECKE, E. Grundriß der Biochemie, 2. Auflage,
Walter de Gruyter u. Co., Berlin 1971
11. BÜCHLER, R. Die Wirkung von oral verabreichten Calcium -
und Magnesiumsalzen auf die Säure - und Gastrin -
Freisetzung bei Patienten mit Ulcus duodeni.
Inauguraldissertation Mainz, 1975
12. CADDEL, J.L. Magnesium deficiency in protein - calorie mal-
nutrition ; a follow - up study.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 162, 874 - 890, 1969

13. CAROLI, J., Le controle hormonale de l'excrétion de la
 PLESSIER, J., bile dans le duodenum.
 PLESSIER, B. Annales de Biologie Clinique, 19 (10-12),
 831 - 842, 1961
14. CASE, R.M. et al. The relationship between calcium - exchange
 and enzyme secretion in the isolated rat pancreas.
 J. Physiol. 235, 75 - 102, 1973
15. CHRISTIANSEN, Interaction of calcium and magnesium on gastric
 J. et al. acid secretion and serum gastrin concentration
 in man.
 Gastroenterology 68, 1140 - 1143, 1975
16. COLOMBATO, L.O., Cholocistoquinina - pancreozimina endogena
 PARODI, H.C. inducida por instilacion de sulfato de
 magnesio intraduodenal.
 Acta gastroenterologica Latinoamericana. 2,
 153 - 161, 1970
17. CREMA, A. et al. On the mechanism of action of magnesium sulfate
 upon the gallbladder.
 Gastroenterologia 105, 109 - 114, 1966
18. DEYHLE, P. et al. Der Einfluß akuter Hypercalciämie auf die durch
 Hypermagnesiämie gehemmte Magensekretion.
 Klin. Wochenschr. 48, 384 - 385, 1970
19. DÖRRSCHEIDT - The action of Ca^{2+} , Mg^{2+} , and H^{+} on the contrac-
 KÄFER, M. tion threshold of frog skeletal muscle.
 Pflügers Arch. 362, 33 - 41, 1976
20. DOMSCHKE, S. Gastric nonabsorbable indicators in man : A
 et al. comparison of phenol red and polyethylene - ^{14}C
 Glycol.
 Scand.J. Gastroent. 7, 17 - 19, 1972
21. DOUGLAS, W.W., Importance of calcium for acetylcholine -
 POISNER, A.M. evoked salivary secretion.
 Nature 196, 379 - 380, 1962
22. ERLANGER, B.F. The preparation and properties of two new
 et al. chromogenic substrates of trypsin.
 Arch. Biochem. Biophys. 95, 271 - 278, 1961

23. ERTAN, A. et al. Effect of jejunal amino acid perfusion and exogenous cholecystokinin on the exocrine pancreatic and biliary secretions in man. *Gastroenterology* 61, 686 - 692, 1971
24. FEURLE., G. Effect of rising intragastric pH induced by several antacids on serum gastrin concentrations in duodenal ulcer patients and in a control group. *Gastroenterology* 68, 1 - 7, 1965
25. FORDTRAN, J.S. Acid rebound
New Engl. J. Med. 279, 900 - 905, 1968
26. FORELL, M.M.,
STAHLHEBER, H.
et al. Galle als Reiz der Enzymsekretion des Pankreas. *Dtsch. Med. Wschr.* 90, 1128 - 1132, 1965
27. GERHARDS, K.-P.
et al. Wirkungen von Ca und Mg auf Freisetzung und Synthese von Acetylcholin am spontan aktiven Darm. *Pflügers Archiv* 279, 239 - 250, 1964
28. GERHARDS, K.-P.
et al. Wirkungen von Ca und Mg auf Freisetzung und Synthese von Acetylcholin am ruhiggestellten Darm. *Pflügers Archiv* 279, 281 - 264, 1964
29. GO, V.L.W. et al. Simultaneous measurements of the total pancreatic, biliary and gastric output in man using a perfusion technique. *Gastroenterology* 58, 321 - 328, 1970
30. GO, V.L.W. et al. Pancreozymin bioassay in man based on pancreatic enzyme secretion: Potency of specific amino acids and other digestive products. *J. Clin. Invest.* 49, 1558 - 1564, 1970
31. GOEBELL, H. et al. Stimulation of pancreatic secretion of enzymes by acute hypercalcemia in man. *Europ. J. Clin. Invest.* 3, 98 - 104, 1973
32. GRAYBURN, I.A.
et al. Relationship between changes of serum CCK-PZ and serum Insulin after different stimuli. *Diabetologia* 11, 35 - 38, 1975
33. HARVEY, R.F.
READ, A.E. Effects of oral magnesium sulfate on colonic motility in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 14, 983 - 987, 1973

34. HARVEY, R.F., READ, A.E. Saline purgatives act by releasing cholecystokinin.
Lancet 2, 185 - 187, 1973
35. HARVEY, R.F. et al. A radioimmunoassay for CCK - PZ.
Lancet 2, 826 - 829, 1973
36. HERSH, T. et al. Magnesium and the pancreas.
Am. J. Clin. Nutr. 26, 362 - 366, 1973
37. HIRSCHBERG, L. Sekretorische Funktion der Leber, des Pankreas und des Magens nach Einführung von $MgSO_4$ ins Duodenum.
Archiv für Verdauungskrankheiten 44, 393-405, 1973
38. HOLMAN, M.E. et al. The effects of calcium and magnesium on inhibitory junctional transmission in smooth muscle of guinea pig small intestine.
Pflügers Arch. 360, 109 - 119, 1975
39. HOLTERMÜLLER, K.H., GO, V.L.W. Die Wirkung von intragastrischem Calcium auf die Magensäuresekretion beim Menschen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 79, 832 - 834, 1973
40. HOLTERMÜLLER, K.H., SINTERHAUF, K., BÜCHLER, R. Die Wirkung von oralem Calcium und Magnesium auf die Magensäuresekretion und Gastrinfreisetzung bei Patienten mit Ulcus duodeni.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81, 1237 - 1238, 1975
41. HOLTERMÜLLER, K.H. et al. Dissociation of gastric acid and serum gastrin responses to intraluminal calcium in man: Influence of calcitonin and parathyroid hormone.
Gastroenterology 67, 1101 - 1106, 1974
42. HOLTERMÜLLER, K.H. Cholecystokinetic action of magnesium and calcium: A speculative proposal
Acta Hepato - Gastroenterol. 23, 305 - 307, 1976
43. HOLTERMÜLLER, K.H. et al. Pancreatic, gallbladder and gastric responses to intraduodenal calcium perfusion in man.
Gastroenterology 70, 693 - 696, 1976
44. HOLTERMÜLLER, K.H. et al. Intraduodenales Magnesium stimuliert die Pankreasenzymsekretion und Gallenblasenentleerung beim Menschen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82 Pt 1, 978 - 980, 1976

45. HUISMANS, B.D. Magnesium (Physiologie, Klinik)
Med. Welt 24, 1994 - 1997, 1973
46. KLAUS, W., Calcium als intrazelluläre Überträger-
LÜLLMANN, H. substanz und die mögliche Bedeutung dieses
Mechanismus für die pharmakologischen Wirkungen.
Klin. Wschr. 42, 253 - 259, 1964
47. KOVACS, T. et al. An analysis of calcium - magnesium antago-
nism in contractility and ionic balance in
isolated trabecular muscle of rat ventricle.
Pflügers Arch. 360, 267 - 281, 1975
48. KURIYAMA, H. Effect of calcium and magnesium on neuromuscular
transmission in the hypogastric nerve - vas
deferens preparation of the guinea pig.
J. Physiol. 175, 211 - 230, 1964
49. LECLERCQ - MEYER, The effect of calcium and magnesium on
V. et al. glucagon secretion .
Endocrinology 93, 1360 - 1370, 1973
50. LEGG, E.F., Studies on the stability of pancreatic enzymes
SPENCER, A.M. in duodenal fluid to storage, temperature and pH.
Clinical Chimica Acta 65, 175 - 179, 1975
51. LEVANT, J.A. et al. Stimulation of gastric secretion and gastrin
release by single oral dosis of calcium carbonate
in man.
New Engl. J. Med. 289, 555 - 558, 1973
52. LYON, B.B.V. Diagnosis and treatment of diseases of the
gallbladder and biliary ducts.
Journal of the American Medical Association 73,
980 - 982, 1919
53. MADDREY, W.C. et al. Recovery, reproducibility and usefulness of
polyethylene glycol, iodine - labelled rose
bengal, sulphobromophthalein, and indocyanine
green as nonabsorbable markers.
Gut 8, 169 - 171, 1967
54. MAKHLOUF, G.M. The neuroendocrine design of the gut. The play
of chemicals in a chemical playground.
Gastroenterology 67, 159 - 184, 1974

55. MALAGELADA, J. R.,
GO, V.L.W.,
SUMMERKILL, W.H.J. Differing sensitivities of gallbladder
and pancreas to cholecystokinin - pancreo-
zymin (CCK-PZ) in man.
Gastroenterology 64, 950 - 954, 1973
56. MALAGELADA,
J.R. et al. Regulation of pancreatic and gallbladder
functions by intraluminal fatty acids and
bile acids in man.
J. of Clin. Invest. 58, 493 - 499, 1976
57. MALAGELADA, J.R.,
HOLTERMÜLLER,
K.H. et al. The influence of Hypercalcemia on basal and
cholecystokinin stimulated pancreatic, gall-
bladder and gastric functions in man.
Gastroenterology 71, 405 - 408, 1976
58. MELTZER, S.J. The disturbance of the law of contrary
innervation as a pathogenetic factor in
the diseases of the bile ducts and the
gallbladder.
Am. J.M. SC. 153, 469 - 477, 1917
59. MENAKER, W. et al. Effect of deficiency of magnesium and
other minerals on protein synthesis.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 81, 377, 1952
60. MILNER, R.D.G. et al. The role of calcium and magnesium in insulin
secretion from rabbit pancreas studied in vitro
Diabetologia 3, 47 - 49, 1967
61. MÜLLER, V. Die Wirkung von intravenösem Magnesium auf die
Pankreasenzymsekretion, die Gallenblasenent-
leerung und die Magensäuresekretion.
Inauguraldissertation, Mainz, 1978
62. MURPHEY, D.L. et al. Hypercalcemia and gastric secretion in man.
J. appl. Physiol. 21, 1607 - 1610, 1966
63. NAGEL, W. et al. Über die Bestimmung von Trypsin und Chymo-
trypsin mit Aminosäure - p - nitraniliden.
Hoppe - Seyler's Zeitschrift für physiol.
Chemie 340, 1 - 10, 1965
64. NISHIYAMA, A. et al. Pancreatic acinar cells: membrane potential
and resistance change evoked by acetylcholine.
J. Physiol. (London) 238, 145 - 158, 1974

65. NISHIYAMA, A. et al. Effect of calcium on the potential and resistance of the pancreatic acinar cell membrane during the action of acetylcholine. J. Physiol. (London) 238, 55P - 56P, 1974
66. OTTE, M.,
STAHLHEBER, H. et al. Pankreassekretion des Menschen nach Stimulation mit Cholezystokinin - Pankreozym, Sekretin und Galle. Methodik und Normalwerte. Klin. Wschr. 51, 915 - 920, 1973
67. OTTENJANN, R. et al. Magensekretion bei akuter Hypercalciämie und Hypermagnesiämie. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 69, 160 - 163, 1963
68. OTTENJANN, R. et al. Über den Einfluß akuter Hypermagnesiämie auf die durch Hypercalciämie stimulierte Magensekretion. Klin. Wschr. 47, 1204 - 1206, 1969
69. PELOT, D.,
GROSSMAN, M.I. Distribution and fate of pancreatic enzymes in small intestine of the rat. Am. J. Physiol. 202 (2), 285 - 288, 1962
70. PETERSEN, O.H. et al. Pancreatic acinar cells: the role of calcium in stimulus - secretion coupling. J. Physiol. (London) 254, 583 - 606, 1976
71. PLANCHART, A. et al. Potentiation of insulin action by calcium and magnesium. Diabetes 14, 430 - 431, 1965
72. PLESSIER, J. Confrontation des actions cholécystokinétiques et cholérétiques de la cholécystokinine, du sorbitol, de l'huile d'olive et du sulfate de magnésie. Path. Biol. 8 (11 - 12), 1201 - 1210, 1960
73. POWELL, W.N. A method for the quantitative determination of serum bilirubin with a photoelectric colorimeter. Am. J. Clin. Path. 14, 55 - 58, 1944
74. REEDER, D.D. et al. Calcium carbonate antacid and serum gastrin concentration in duodenal ulcer. Surg. Forum 22, 308 - 310, 1971

75. RICK, W. Kinetischer Test zur Bestimmung der Serum-lipaseaktivität.
Klin. Chem. und Klin. Biochem. 7,
530 - 539, 1969
76. RUGE, J., KACZMARCZYK, N Methoden der Löschkorrektur beim Flüssigkeits-Szintillations - Zähler.
Kerntechnik, Isotopentechnik und -chemie 9,
399 - 406, 1967
77. SANNER, M. et al. Preservation of exocrine pancreatic function in the magnesium - deficient rat.
J. Nutr. 96, 275 - 280, 1968
78. SAUNDERS, J.H.B., THJODLEIFSSON, B., WORMSLEY, K.G. Effect of intraduodenal magnesium sulphate on pancreas and gallbladder of man.
Gut 17, 435 - 438, 1976
79. SCHAEER, H. Antagonistische Wirkungen von Magnesium-, Calcium- und Natriumionen auf die Impulsbildung im Sinusknoten des Meerschweinchenherzens.
Pflügers Arch. 298, 359 - 371, 1968
80. SCHNIZER, W. et al. Über die Wirkung von Calcium, Magnesium und beta - Rezeptorenblockern auf die neuro - muskuläre Erregungsübertragung an der Froschlunge.
Z. Biol. 116, 104 - 113, 1968
81. SHAPIRO, H. et al. Effect of infusion of hypertonic fluids into the upper intestine on pancreatic secretion.
Am. J. Surg. 113, 65 - 70, 1967
82. SIMON, K. H. Magnesium, Physiologie, Pharmakologie, Klinik, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart 1964
83. SLAVIN, W. Atomic absorption spectroscopy
New York Interscience Publishers Inc., 1968
84. SMALLWOOD, R.A. Effect of intravenous calcium administration on gastric secretion of acid and pepsin in man
Gut 8, 592 - 597, 1967
85. SOERGEL, K.H. Inert markers
Gastroenterology 54, 449 - 452, 1968

96. SPIRO, H.M.,
DONEGAN, W.L. Parathyroids and gastric secretion
Gastroenterology 38, 750 - 762, 1960
87. TODA, N. et al. Interaction between Na, Ca, Mg and vagal
stimulation in the S-A node of the rabbit.
Am. J. Physiol. 212, 424 - 430, 1967
88. WEBER, E. Grundriß der biologischen Statistik
Gustav - Fischer - Verl., Stuttgart,
6. Aufl. 1967, 229 - 251
89. WINGATE, D.L. et al. A comparison of stable and ^{14}C - labeled
polyethylene glycol as volume indicators
in the human jejunum.
Gut 13, 812 - 815, 1972

An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank
Herrn Prof. Dr. K. H. Holtermüller für die
freundliche Überlassung dieses interessanten
Themas, sowie seine stetige tatkräftige Unter-
stützung und Beratung während der Durchführung
dieser Arbeit. Damit hat er wesentlich zu deren
Gelingen beigetragen.

Danken möchte ich auch allen, die mir durch
Anregungen und Ratschläge zur Seite standen.

Lebenslauf

Ich, Silvia Konieczek geb. Kaufmann wurde am 1.1.1953 als zweites Kind des Landwirtes Hans Kaufmann und seiner Ehefrau Elisabeth Kaufmann geb. Keller, in Friedelhausen, Kreis Kusel, geboren. Von 1959 bis 1963 besuchte ich dort die Volksschule, danach das staatliche Gymnasium in Kusel, wo ich im Jahre 1971 das Abitur am naturwissenschaftlichen Zweig ablegte. Im Wintersemester 1971/72 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes - Gutenberg - Universität in Mainz. Dort absolvierte ich im September 1972 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1973 die ärztliche Vorprüfung, im August 1974 den ersten Abschnitt und im März 1977 den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung. Das Studienjahr 1975/76 verbrachte ich an der medizinischen Fakultät der Universität Montpellier. Seit dem 26.7.1974 bin ich mit dem Arzt Karlheinz Konieczek aus Ofterschwang verheiratet, am 18.8.1977 wurde unser Sohn Martin geboren. Mein praktisches Jahr habe ich an den Universitätskliniken Mainz absolviert (Wahlfach Neurologie). Im Oktober des Jahres werde ich mich dem dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung unterziehen.

